

WIRKUNG VON DIHYDROERGOTAMIN
AUF VENEN UND ARTERIEN
IM HINTERLAUF DER KATZE
IN CHLORALLOSENARKOSE

Matthias Manz

1976

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

WIRKUNG VON DIHYDROERGOTAMIN
AUF VENEN UND ARTERIEN IM HINTERLAUF DER KATZE
IN CHLORALLOSENARKOSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Matthias Manz

aus

München

1975

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Felix
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Kiese
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	6.4.1976



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

EINLEITUNG	1
METHODIK	4
DISKUSSION DER METHODIK	16
ERGEBNISSE	31
Denervierte Extremität	31
Intraarterielle Infusionen	31
Intravenöse Infusionen	34
Innervierte Extremität	39
Denervierte und innervierte Extremität desselben Tieres	41
Mit Reserpin vorbehandelte Tiere	42
Blutdruck und Pulsfrequenz	45
Vergleich der Wirkungsstärke von DHE an Arterien und Venen	46
Adrenolytische Wirkung von DHE	47

DISKUSSION DER ERGEBNISSE	50
Lokale Applikation von DHE	50
Vergleich der Wirkungsstärke von DHE an Arterien und Venen	51
Wirksame DHE-Konzentration bei wiederholten Infusionen während des Versuches	52
Wirkung von DHE an den reserpinisierten Tieren und an den Tieren mit denerviertem und mit innerviertem Hinterlauf	53
Aktivität des sympathischen Nervensystems der narkotisierten Katze	56
Postkapillärer Widerstand und kapillärer Filtrationskoeffizient	57
Blutdruck	58
Pulsfrequenz	59
Blockade der Wirkung von Noradrenalin an Arterien und Venen durch DHE	60
ZUSAMMENFASSUNG	64
LITERATUR	66

E I N L E I T U N G

Die Mutterkornalkaloide wurden ursprünglich nur in der Geburtshilfe und Gynäkologie eingesetzt. Obwohl sympatholytische Eigenschaften des Mutterkorns von H.Dale bereits 1906 beobachtet wurden, fand diese Wirkung erst mit der Zunahme des Verständnisses für die Regulation des vegetativen Nervensystems und besonders des Blutkreislaufs vermehrt Beachtung. Nach der Isolierung von Ergotamin aus den Mutterkornalkaloiden durch Stoll (1918) wurde diese Reinsubstanz weiter untersucht. Ergotamin zeigte einen Einfluß auf das Zentralnervensystem: Die Pulsfrequenz wurde verlangsamt, die Kreislaufreflexe und das Vasomotorenzentrum wurden gehemmt. An den peripheren Gefäßen erregte Ergotamin die Muskulatur direkt und zeigte eine indirekte adrenolytische Wirkung. Wegen dieser Befunde wurde Ergotamin, besonders zusammen mit Bellafolin und Phenobarbital (Bellergal^R), zur Therapie vegetativer Störungen eingesetzt.

Die Hydrierung des Lysergsäurerestes von Ergotamin durch Stoll und Hoffmann (1943) führte zum Dihydroergotamin (DHE), das eine geringere Toxizität als die Muttersubstanz hatte. DHE erregte die Muskulatur des Uterus nicht; auch die Konstriktion der Gefäßmuskulatur war schwächer als die bei Ergotamin, während die adrenolytischen und die zentralen Wirkungen wie bei der Muttersubstanz nachgewiesen werden konnten (Rothlin, 1946). So glaubte man anfangs, DHE würde sich in der Behandlung von Bluthochdruck und von Durchblutungsstörungen bewähren (Spühler, 1946). Aber gerade diese Untersuchungen ließen erkennen, daß die Konstriktion der Gefäße durch DHE zwar schwächer als die durch Ergotamin, aber durchaus vorhanden war. In neuerer Zeit suchte man diese tonisierende Wirkung von DHE bei der Behandlung von orthostatischen und hypotonen Fehlsteuerungen des Kreislaufs einzusetzen (Fiegel, 1964; Rosmanitz, 1964; Husmann, 1966; Lüthy, 1967; Mellander, 1970; Rieckert, 1971; Heck, 1971, und andere). Die durch

Neuroleptika und Thymoleptika hervorgerufenen hypotonen Kreislaufstörungen suchte man mit DHE zu bessern (Driessche, 1966 und 1967; Reckel, 1970, und andere).

DHE sollte bei diesen Krankheiten den Tonus der kapazitiven Gefäße erhöhen, dadurch ihr Blutvolumen vermindern und den Zustrom von Blut zum Herzen vergrößern. Untersuchungen, die speziell diese tonisierende Wirkung von DHE an den Venen zeigen, liegen aber nur wenige vor.

Die mit der Segmentplethysmographie gewonnenen Druck-Volumen-Schleifen waren bei gesunden Menschen unter 1 mg DHE i.v. nach kleineren Volumen verschoben (Rieckert und Pauschinger, 1967).

Mellander und Nordenfelt (1970) untersuchten die Wirkung von DHE auf die einzelnen Abschnitte der peripheren Gefäßstrecken an Menschen mit plethysmographischen Methoden und an anästhesierten Katzen mit einer Kombination von Plethysmographie und druckkonstanter Perfusion. Nach diesen Untersuchungen führten 15 µg DHE/kg in einem Präparat mit vornehmlich Hautgefäßen zur Konstriktion von Widerstandsgefäßen und Venen, beeinflussten aber den Tonus der präkapillären Sphinkteren nicht. An Gefäßen eines Muskelpräparats hatte DHE dieselbe Wirkung mit der Ausnahme, daß es die Widerstandsgefäße dilatierte.

Mit der gleichen Methode fanden Owen und Stürmer (1971) eine dosisabhängige Venenkonstriktion nach intraarteriellen DHE-Infusionen von 5 - 405 µg/kg eines Muskelpräparates, während der Tonus der arteriellen Gefäße erst ab 45 µg/kg anstieg und im Mittel nicht über 9% einer Widerstandszunahme hinausging, wie sie durch supramaximale Stimulation der versorgenden sympathischen Nerven hervorgerufen wurde. An der isolierten V.femoralis des Hundes zeigte DHE eine dosisabhängige Tonuszunahme und erreichte maximal 30% der Tonuszunahme von Noradrenalin (Stürmer, 1972).

Im Vergleich zu Noradrenalin (100 %) konstringierte DHE isolierte menschliche Venen um 30%, Streifen der V.femoralis und der V.saphena von Hunden um 16% und 10%. Die Konstriktion von DHE ließ sich durch die Alpha-Blocker Phentolamin und Dibenzylin um 30% hemmen, Indomethacin hemmte die noch verbliebene Wirkung von DHE (Müller-Schweinitzer, 1973).

Mit der vorliegenden Studie über DHE sollte untersucht werden, ob DHE den Tonus der Venen zu erhöhen vermag. Dieser Frage wurde mit einer neuen Methode nachgegangen, die eine direkte Bestimmung des intravasalen Venenvolumens erlaubte. Aus Änderungen des Venenvolumens unter isotonen Bedingungen konnte auf Tonusänderungen der glatten Gefäßmuskulatur geschlossen werden, wobei es möglich war, Einflüsse von Filtration und Absorption auf das Venenvolumen von Tonusänderungen der Gefäßmuskulatur zu unterscheiden.

Zunächst wurde DHE lokal in den denervierten Hinterlauf infundiert und die Wirkung auf die Venen mit der Wirkung auf die Arterien verglichen.

Da DHE eine sympatholytische Wirkung besitzt, wie die zitierten Untersuchungen zeigten, wurden weitere Versuche am innervierten, am denervierten Hinterlauf und am Hinterlauf reserpinisierter Tiere durchgeführt, um so die Wirkung von DHE bei unterschiedlich starkem Einfluß des sympathischen Nervensystems zu erfassen. - Zusätzlich wurde die sympatholytische Eigenschaft von DHE an seinem Einfluß auf die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin untersucht. Um den Einfluß von DHE auf die präkapillaren Sphinkter zu erfassen, wurde der kapilläre Filtrationskoeffizient gemessen. Widerstandsänderungen der postkapillären Gefäße wurden mit der Bestimmung des isovolumetrischen Kapillardrucks gewonnen.

M E T H O D I K

Die Versuche wurden an männlichen und weiblichen Katzen durchgeführt. Die Tiere wogen im Mittel $2.5 \text{ kg} \pm 0.53$. Sie wurden mit 50 mg/kg Chloralose narkotisiert. Chloralose wurde in Wasser gelöst und mittels Magensonde zugeführt. Nach 60 bis 90 Minuten trat die gewünschte flache Narkose ein und hielt während der Dauer eines Versuches von etwa 8 Stunden unvermindert an.

Um das Gerinnen des Blutes zu verhindern, erhielten die Tiere $1000 - 1500 \text{ USP Einheiten/kg}$ Heparin (Liquemin^R), sobald Meßschläuche in die Gefäße eingelegt waren.

Nach der Präparation und während des Versuches wurden pO_2 , pH und pCO_2 des arteriellen Blutes kontrolliert. Abweichungen von den Normalwerten wurden durch Natriumbikarbonat bzw. künstliche Beatmung ausgeglichen.

PRÄPARATION

Mit einem Hautschnitt im Schenkeldreieck wurden die Extremitätengefäße freigelegt. Alle Äste der A. und V. femoralis zwischen Lig.inguinale und der Einbindstelle etwa 5 cm distal des Ligaments wurden abgebunden. Zur vollständigen Unterbrechung des Kollateralkreislaufs wurde die Muskulatur in Höhe der Einbindstelle in mehreren Paketen mit Schnur abgebunden. Blut zu und von der Extremität konnte nur noch über die A. und V. femoralis fließen.

Die freigelegten Nn. femoralis und ischiadicus wurden bei der Unterbindung der Muskulatur geschont. Sollte die Extremität der nervösen Kontrolle entzogen werden, so wurden diese Nerven durchtrennt.

Bei der Hälfte der Versuche haben wir auch den proximalen Teil der Oberschenkelmuskulatur mit in die Messungen der Extremität einbezogen. Dadurch vergrößerten wir das zu untersuchende Gefäßgebiet. Bei dieser Präparation wurden die

A. und V. iliaca externa freigelegt. Äste der A. und V. profunda femoris und der A. und V. circumflexa femoris lateralis, die nicht die Muskulatur der Extremität versorgten, wurden abgebunden. Die Extremitätenmuskulatur wurde parallel zum Lig. inguinale in 10-12 Paketen mit Schnur abgebunden. Neben dem Nervus femoralis und ischiadicus wurde bei dieser Präparation auch der N.obturatorius freigelegt und gegebenenfalls durchtrennt.

In die A. und V. femoralis bzw. in die A. und V. iliaca externa wurde ein PVC-Schlauch ringförmig eingebunden. Dieser Ring trug seitliche Ansätze für Druckknöpfe, Pumpe und Infusionskanülen.

Über eine Trachealkanüle konnten die Tiere mechanisch beatmet und die Atmung registriert werden.

VERSUCHSANORDNUNG

Das arterielle Blut des Tieres wurde über eine Rollenpumpe mit konstanter Geschwindigkeit in die A.femoralis bzw. in die A.iliaca externa gepumpt. Das Blut aus der Extremitätenvene floß zuerst in eine Überlaufkammer und wurde von dort mit derselben Pumpe wieder ins Tier zurückgefördert. Arteriovenöse Strömungsdifferenzen zeigten sich als Volumenänderungen der Überlaufkammer. Zwischen Pumpe und Extremitätenarterie wurde der Perfusionsdruck, an der Einbindstelle der Vene der venöse Ausflußdruck seitenständig abgenommen (Abb.1).

MESSGERÄTE

Druckknöpfe

Zur Druckmessung benutzten wir Kristallmembranmanometer (Fa. Hansen); die Ansätze waren mit 0,9%iger NaCl-Lösung luftfrei gefüllt.

Volumeter (Felix, Remien und Hällfritsch, 1971)

Das Volumeter wurde mit einem Schlauch an die Überlaufkammer angeschlossen. Gemessen wurde die Luft, die beim Ansteigen

oder Abfallen des Blutspiegels der Überlaufkammer verdrängt oder angesogen wurde. Diese Luftbewegung hob oder senkte den Kolben eines Pistorecorders. Zwei Blenden am Kolbenstiel deckten zwei Fotowiderstände entsprechend der Auslenkung des Kolbens von der Beleuchtung ab. Änderungen der Fotowiderstände gaben so Volumenänderungen der Überlaufkammer wieder.

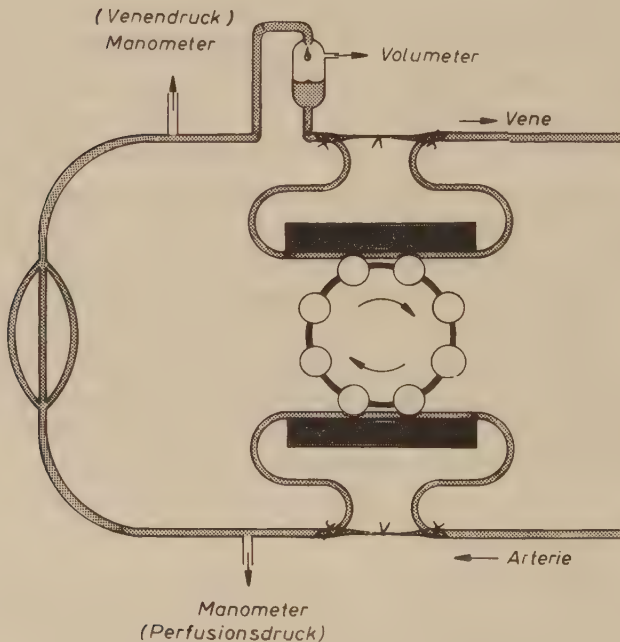


Abb.1 Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

Thermistoren

Thermistoren sind temperaturempfindliche Widerstände, die zur Strömungsmessung verwendet werden (Felix, 1964). Wir haben damit die Luftströmung der Trachea fortlaufend gemessen.

Beatmungspumpe

Zur künstlichen Beatmung verwandten wir eine Beatmungspumpe nach Starling (Fa. B.Braun).

Perfusionspumpe

Die Extremität wurde mit einer pulsierenden Pumpe (Ismatec mp-6) perfundiert. Sechs Pumpenrollen walzten Silikonschläuche (Durchmesser 2 mm) aus.

Blutgas-Analyse

Mit dem Gas-Check-Avl (Analysator nach K.Harnoncourt) wurden pO_2 , pCO_2 und pH des Blutes bestimmt.

Gleichstrombrücken

Die Fotowiderstände der Volumeter wurden mit Gleichstrombrücken der Filbig KG gemessen.

Registrierung

Die Meßgrößen wurden fortlaufend von dem "Varioscript" der Fa. Schwarze aufgezeichnet.

MESSTECHNIK

Drucke

Blutdruck

Der Blutdruck wurde in der A.femoralis der nicht perfundierten Extremität seitenständig gemessen und fortlaufend registriert.

Perfusionsdruck

Die präparierte Extremität wurde über eine Rollpumpe mit arteriellem Blut versorgt. Zu Beginn des Versuches wurde die Pumpe auf eine Förderleistung von 1-2 ml pro Minute und 100 g Gewebe eingestellt und nicht mehr verändert. Der Perfusionsdruck wurde nach der Pumpe seiteständig abgenommen. Seine Größe ist eine Funktion der Fließeigenschaften des Blutes, der Perfusionsgeschwindigkeit und des peripheren Widerstandes. Ändern sich die Fließeigenschaften des Blutes nicht und wird mit konstanter Geschwindigkeit perfundiert, so repräsentieren Änderungen des Perfusionsdruckes Änderungen des peripheren Widerstandes.

Zur Auswertung wurde aus diastolischem und systolischem Druck der Mitteldruck errechnet. Wurde die Zu- oder Abnahme eines Druckes in Prozent angegeben, so bezog sich diese Prozentangabe auf den Ausgangswert vor einer Reaktion. Um die Wirkung eines Pharmakons auf diese Drucke zu sichern, wurde ihr Verlauf, die Anstiegssteilheit vor Gabe des Pharmakons mit der Anstiegssteilheit unter der Wirkung des Pharmakons verglichen.

Venöser Ausflußdruck

Am Ende des perfundierten Gebietes der V.femoralis wurde der Venendruck gemessen. Dieser Druck wurde "venöser Ausflußdruck" genannt. Er setzte sich zusammen aus dem hydrostatischen Druck der Blutsäule zwischen der Überlaufkammer und der Meßstelle und dem hydrostatischen Druck, der durch den Strömungswiderstand der Schlauchstrecke vom Meßpunkt des Druckes bis zur Überlaufkammer entstand.

Den hydrostatischen Druck in den Venen selbst bildeten der hydrostatische Druck, der durch den Strömungswiderstand der Venen entstand, und der venöse Ausflußdruck. Der Druck in den Venen war damit direkt vom venösen Ausflußdruck abhängig und dieser von der Höhe der Blutsäule zwischen Vene und Überlaufkammer. Diese Höhe und damit der venöse Ausflußdruck konnten beliebig eingestellt und konstant gehalten werden. Senken der Überlaufkammer unter das Niveau der Extremität ermöglichte auch negative Drucke.

Volumen

Volumenänderungen der Überlaufkammer entsprachen einer arterio-venösen Strömungsdifferenz. Eine Zunahme des Volumens in der Überlaufkammer konnte durch Absorption von Flüssigkeit aus dem Interstitium oder Konstriktion der Venen zustande kommen. Bei einer Filtration in das Interstitium oder bei einer Dilatation der Venen nahm das Volumen in der Überlaufkammer ab. Um Venenreaktionen vom transkapillären Flüssigkeitsaustausch zu unterscheiden, bestimmten wir das intravasale Volumen. Dazu stoppten wir die Perfusionspumpe; der Zustrom von Blut in die Extremität und der Abfluß aus der Überlaufkammer waren damit unterbrochen. Gleichzeitig senkten wir die Überlaufkammer unter das Niveau des Tieres und erzeugten so einen negativen Druck, so daß Blut aus der Extremität in die Überlaufkammer floß. Die Aufzeichnung dieser Volumenzunahme der Überlaufkammer zeigte anfangs einen steilen Verlauf, der nach 30 Sekunden umbog. Im weiteren Verlauf ging die Kurve in eine Gerade mit geringer Steigung über. Der steile Teil der Kurve entsprach im wesentlichen dem intravasalen Volumen, der flache Anstieg der Absorption von Flüssigkeit aus dem Interstitium.

Bei der Auswertung suchten wir die Absorption vom intravasalen Volumen zu trennen. Als Absorptionsrate betrachteten wir die Steilheit einer Geraden, die die Punkte der Volumenregistrierung nach der zweiten und dritten Minute miteinander verband. Diese Sekante extrapolierten wir zum Zeitpunkt Null der intravasalen Volumenbestimmung. Den Abschnitt auf der Volumenachse zum Zeitpunkt Null vom Ausgangswert bis zum Schnittpunkt der Absorptionsgeraden betrachteten wir als das intravasale Volumen (s. Abb.2).

Druck-Volumen-Beziehung

Zur Untersuchung der Druck-Volumen-Beziehung der Venen wurde das intravasale Volumen bei verschiedenen venösen Ausflußdrücken bestimmt. Der venöse Ausflußdruck wurde dazu auf den gewünschten Wert eingestellt. Dann wurde mindestens

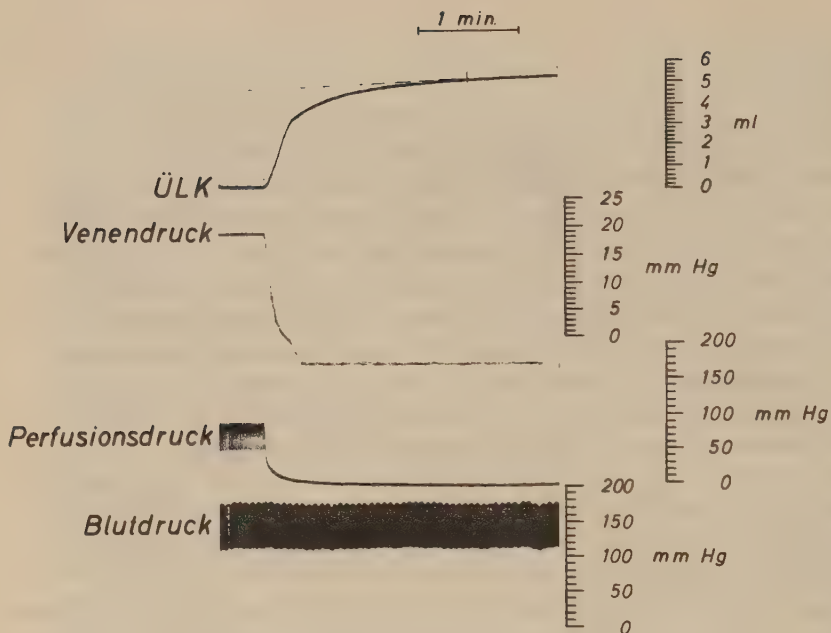


Abb.2 Originalregistrierung

Bestimmung des intravasalen Blutvolumens. Nach Abschalten der Perfusion wird der Venendruck auf negative Werte gesenkt. Der Perfusionsdruck wird annähernd 0 mm Hg, und das Volumen der Überlaufkammer nimmt zu.

drei Minuten gewartet, bis sich ein Gleichgewicht zwischen der Spannung der Venenwand und dem neuen venösen Druck eingestellt hatte; dann wurde das intravasale Volumen dieses venösen Ausflußdrucks bestimmt. Die Zuordnung der venösen Ausflußdrücke zu den dazugehörigen intravasalen Volumina führte zu Druck-Volumen-Kurven.

Flüssigkeitsaustausch und kapillärer Filtrationskoeffizient

Der venöse Ausflußdruck wurde vor einer Messung so eingestellt, daß die arterio-venöse Strömungsdifferenz Null war. Filtration und Absorption hielten sich dann die Waage, dies entsprach einem "isovolumetrischen Zustand". Wurde der Venendruck des isovolumetrischen Zustandes erhöht, so paßten sich die Venen dem

neuen Druck an, und die gleichzeitige Zunahme des mittleren Kapillardrucks führte zu einer Filtration. Das Volumen in der Überlaufkammer nahm während dieses Vorgangs zuerst exponentiell und nach etwa 90 Sekunden linear ab. Der exponentielle Teil der Kurve repräsentierte vor allem die Volumenzunahme der Venen, verursacht durch den erhöhten Druck. Die lineare Abnahme des Volumens entsprach der Filtration. Nach Division der Filtrationsrate, der Filtration pro Minute, durch die Änderung des venösen Ausflußdrucks aus dem isovolumetrischen Zustand und durch das Bein- gewicht erhielten wir den "kapillären Filtrationskoeffizienten", CFC (Pappenheimer, 1948). Er entspricht der Filtration pro mm Hg Druckerhöhung aus dem isovolumetrischen Zustand pro 100 g Gewebe (s. Abb.3)

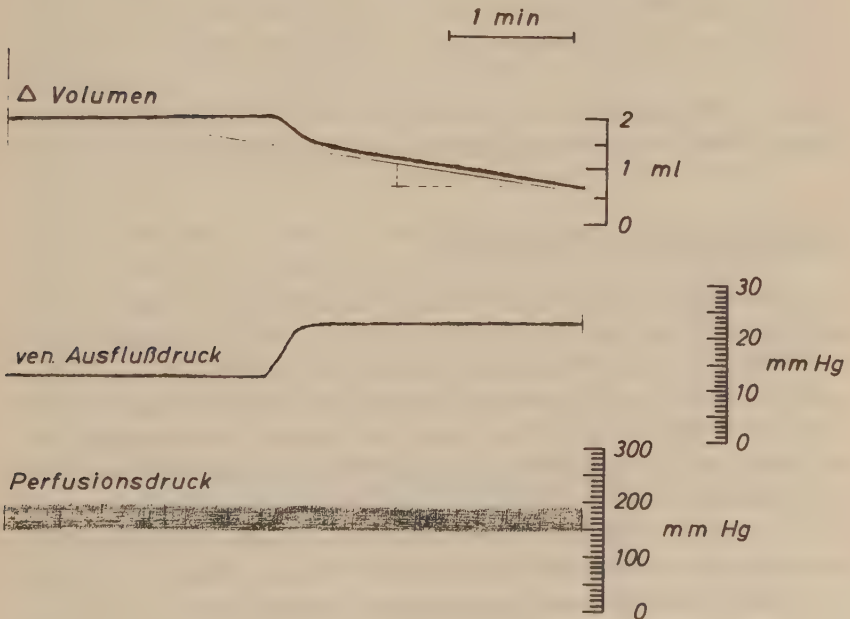


Abb.3 Originalregistrierung
Bestimmung des kapillären Filtrationskoeffizienten (CFC).
Die Steilheit des linearen Anteils der Volumen-
registrierung entspricht der Filtrationsrate.

Postkapillärer Strömungswiderstand

Um nach dem Ohmschen Gesetz den Strömungswiderstand der Venen zu errechnen, müßte der venöse Einflußdruck und der Druck am Ende der Venen bekannt sein. Da der venöse Einflußdruck nicht gemessen werden konnte, bestimmten wir statt dessen den isovolumetrischen Kapillardruck ($\bar{P}_{ci}$) und den venösen Ausflußdruck (P_{VA}) des isovolumetrischen Zustandes. Die Differenz dieser Drucke entsprach dem Druckabfall zwischen der Kapillarmitte und dem Meßpunkt an der Einbindstelle der V.femoralis. Zur Berechnung des "postkapillären" Widerstandes bildeten wir den Quotienten aus der Differenz dieser Drucke und der bekannten Perfusionsgeschwindigkeit (I).

$$R_{\text{postkap.}} = \frac{\bar{P}_{ci} - P_{VA}}{I}$$

Dieser Strömungswiderstand wurde auf 100 g Gewebe bezogen und in "peripheral resistance units", PRU, angegeben.

Isovolumetrischer Kapillardruck

Den isovolumetrischen Kapillardruck bestimmten wir mit der "Zero-flow-Technik" (Johnson, 1965). Nach Abstellen der Perfusionspumpe waren der arterielle Zufluß zum Bein und der Abfluß aus dem Überlaufgefäß unterbrochen. Die Höhe der Überlaufkammer bestimmte den Druck in den Gefäßen und damit den Flüssigkeitsaustausch. Wir wählten den Druck, bei dem sich Filtration und Absorption die Waage hielten. Der zu diesem Gleichgewicht eingestellte venöse Ausflußdruck entsprach dem mittleren Kapillardruck im isovolumetrischen Zustand (Pappenheimer, 1948).

Test auf Kollateralkreislauf

Die Messungen mit dieser Versuchsanordnung hatten zur Voraussetzung, daß Blut nur über die Pumpe in und aus der Extremität floß, daß also alle Gefäße parallel zur A. und V. femoralis abgebunden waren. Diese Voraussetzung für unsere Messungen kontrollierten wir bei der ersten Bestimmung des intravasalen Volumens. Die Registrierung der Überlaufkammer zeigte dabei einen steilen und einen flachen Teil (s. Abb.2). Der flache Teil näherte sich immer mehr einer Horizontalen, wenn alle Kollateralen vollständig unterbunden waren. Waren dagegen nicht alle Gefäße vollständig abgebunden, so floß über diese Blut aus dem Tier in die Extremität nach, entsprechend dem Druckgefälle bei der Bestimmung des intravasalen Volumens. Das Volumen der Überlaufkammer nahm dann stetig zu. Die Volumenzunahme war größer als die zu erwartende Absorptionsrate. Der Verlauf des flachen Teils der Kurve der intravasalen Volumenbestimmung war damit ein guter Hinweis dafür, ob alle Abbindungen dicht waren.

Dieser Test auf Kollateralen war zwar einfach und schnell, konnte aber nicht immer Sicherheit geben. In Grenzfällen konnte nicht immer entschieden werden, ob die Zunahme des Volumens der Überlaufkammer nur absorbierte Flüssigkeit aus dem Interstitium oder Blut aus dem Tier war, das über Kollateralen nachfloß. Um auch dann noch offene Kollateralen nachzuweisen, wurde zusätzlich Methylenblau intravenös gespritzt. Die Perfusionspumpe war vorher abgestellt worden. Färbte sich die Haut oder die Muskulatur der untersuchten Extremität trotzdem an, so mußte die Farbe über nicht abgebundene Gefäße in die Extremität gelangt sein.

Mit diesen beiden Tests konnte sichergestellt werden, daß kein Blut über Kollateralen in die Extremität floß.

Statistische Sicherung der Ergebnisse

Mit dem zweiseitigen Student-t-Test für abhängige Stichproben sicherten wir die Wirkung des Pharmakons. Die Wertepaare der Stichproben setzten sich zusammen aus dem Kontrollwert vor der Pharmakongabe und dem Meßwert unter der Pharmakonwirkung; beide Werte entstammten demselben Tier. Pro Tier ging ein Wertepaar in die Testreihe ein. Als Signifikanzniveau war die Vertrauensschränke $2P > 0.05$ vorgegeben (Sachs, Lothar: Statistische Auswertungsmethoden. Springer Verlag, Berlin, 1971).

Angewandte Pharmaka

Adrenalinhydrochlorid (Suprarenin^R)

Dextran (Macrodex 6%^R)

D(+)-Glucocchloralose (Merck)

Methansulfonsaures Dihydroergotamin (Dihydergot^R)

Noradrenalinhydrochlorid (Arterenol^R)

Reserpin (Serpasil^R)

Zur Verdünnung der Lösungen wurde pyrogenfreie 0.9% NaCl-Lösung verwendet.

Erklärung einiger Fachausdrücke

Perfusionsdruck:

nach der Perfusionspumpe am Beginn der A.femoralis gemessener Druck; er ist bei strömungskonstanter Perfusion ein Maß für den peripheren Widerstand.

Venöser Ausflußdruck:

am Ende des perfundierten Gebiets der V.femoralis gemessener Druck.

Auslaufvolumen:

Blutvolumen, das nach Abstellen der Blutzufuhr bei einem Unterdruck von - 15 mm Hg aus der Extremität herausfloß.

Restvolumen:

Blutvolumen, das nach Messung des Auslaufvolumens noch in der Extremität verblieben ist.

Kapillärer Filtrationskoeffizient (CFC):

Filtration von Flüssigkeit durch die Kapillarwand in das Interstitium, die durch Erhöhen des Kapillardrucks des isovolumetrischen Zustands hervorgerufen worden ist.

Isovolumetrischer Kapillardruck:

mittlerer Kapillardruck im isovolumetrischen Zustand.

Postkapillärer Widerstand:

Strömungswiderstand der Venen; errechnet aus dem mittleren Kapillardruck, dem venösen Ausflußdruck und der Stromstärke.

Isovolumetrischer Zustand:

Flüssigkeitsstrom von der Kapillare in das Interstitium, die Filtration, ist ebenso groß wie die Absorption, der Flüssigkeitsstrom aus dem Interstitium in die Kapillare.

Nettofiltration:

Flüssigkeitsstrom aus der Kapillare ins Interstitium ist größer als aus dem Interstitium in die Kapillare.

Nettoabsorption:

Flüssigkeitsstrom aus der Kapillare ins Interstitium ist kleiner als aus dem Interstitium in die Kapillare.

DISKUSSION DER METHODIK

Bestimmung des intravasalen Volumens

Bei der Messung des Venenvolumens bestimmten wir die Menge Blut, die bei einem negativen Druck von etwa 15 mm Hg nach 4 Minuten in die Überlaufkammer floß: das "Auslaufvolumen" der Extremität. Um zu klären, welchen Anteil dieses Auslaufvolumen am gesamten intravasalen Volumen der Extremität besaß, maßen wir im Anschluß an die Bestimmung des Auslaufvolumens die Menge Blut, die noch in der Extremität verblieben war. Dazu wurde die Extremität mit einer bekannten Menge Flüssigkeit durchspült. Aus dem Volumen der Spülflüssigkeit, seiner Hämoglobinkonzentration und der Hämoglobinkonzentration des arteriellen Blutes errechneten wir das "Restvolumen". Diese Messung führten wir bei verschiedenen venösen Ausflußdrucken durch.

Bei einem venösen Ausflußdruck von 15 mm Hg betrug das Auslaufvolumen in dieser Versuchsreihe maximal 80% und minimal 64% des gesamten intravasalen Volumens (im Mittel 70%). Die Prozentangaben sind nur dann vergleichbar, wenn sie sich auf einen bestimmten venösen Ausflußdruck beziehen, da sowohl das Auslaufvolumen wie auch das Restvolumen mit zunehmenden venösen Ausflußdrucken (7-25 mm Hg) größer wurden. Die Kurve des Auslaufvolumens stieg aber mit zunehmenden Venendruckten steiler an als die Kurve der Restvolumina (s. Abb.4).

In einem Versuch bestimmten wir das Restvolumen während einer Dauerinfusion von Noradrenalin. Es zeigte sich, daß neben dem Auslaufvolumen auch das Restvolumen unter dem Einfluß des Pharmakons kleiner wurde. Die Abnahme des Restvolumens betrug 23%, die des Auslaufvolumens 34% der Kontrollen.

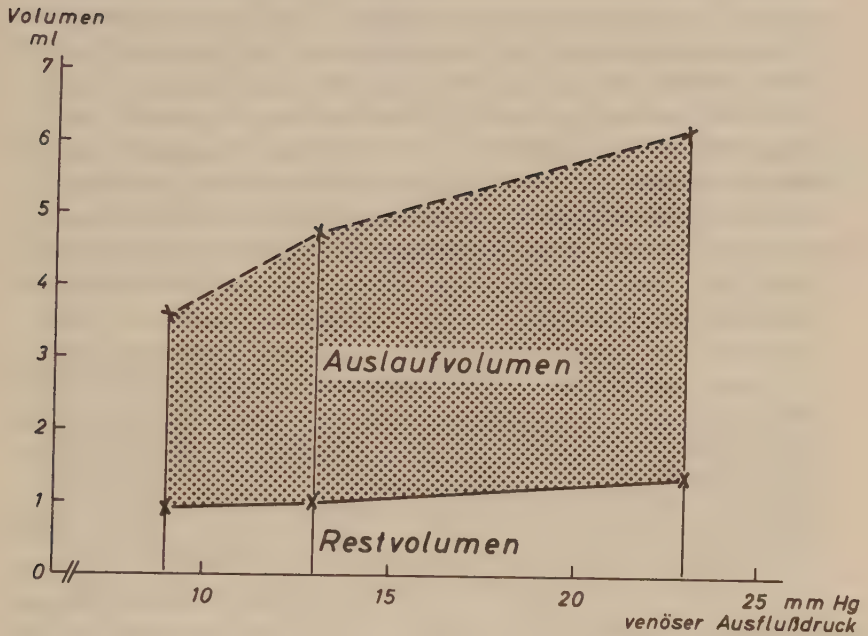


Abb.4 Beziehung zwischen dem aus der Extremität mobilisierbaren Blutvolumen (Auslaufvolumen, schraffiert) und dem durch Senkung des transmuralen Druckes nicht mobilisierbaren Blutvolumen (Restvolumen) bei verschiedenen venösen Ausflußdrucken

Aus welchem Gefäßgebiet stammte das Auslaufvolumen? - Bei der Bestimmung des Auslaufvolumens konnten weder Blut noch Luft in die Arterien nachströmen. Die Gefäße der Extremität entsprachen einem Röhrensystem, das an einem Ende verschlossen, am anderen offen ist. Der negative Druck am Venenende ließ das Blut in die Überlaufkammer fließen, solange das Lumen der Gefäße sich dem kleiner werdenden intravasalen Volumen anpassen konnte. Verhinderten die Gefäßwände oder das umgebende Gewebe eine weitere Lumenverkleinerung, so wurden Adhäsionskräfte wirksam, die den negativen Druck ausglich. Das mit dem Auslauf erfaßte Blut dürfte deshalb aus den Gefäßen stammen, deren anatomischer Bau ein solches Nachgeben der Gefäßwände am besten erlaubt. Kapillaren sollen ihr Lumen auch bei niedrigen transmuralen Drucken nicht verändern (Eriksson und Lisander, 1972); Arterien und Arteriolen kollabieren wahrscheinlich nicht vollständig, und auch in den Venen dürften seitliche Kanäle bestehen bleiben. Aus diesem Gefäßlumen dürfte das Blutvolumen stammen, das nach Bestimmung des "Auslaufvolumens" als "Restvolumen" erfaßt worden ist.

Untersuchungen am Flügel der Fledermaus (Wiedemann, 1963) und an Darmgefäßen des Hundes (Green, 1944) sind zwar auf die Gefäße der Katzenextremität nicht exakt übertragbar, geben aber doch einen Anhaltspunkt für die Verteilung des Blutes in den einzelnen Gefäßabschnitten. Nach diesen Messungen fassen die arteriellen Gefäße 15 - 18 % und die venösen 70 - 80 % des peripheren Blutvolumens.

Das Auslaufvolumen betrug 60 - 80 % des intravasalen Volumens. Geht man davon aus, daß das Volumen der Kapillaren konstant bleibt und in den Arterien und Venen gleich viel Blut nach der Auslaufbestimmung zurückbleibt, so beträgt am Auslaufvolumen der Anteil des Blutes aus den Arterien maximal 10%. Dieser Wert dürfte aber zu groß sein, da sich die Arterienwände dem kleiner werdenden intravasalen Volumen weniger gut anpassen können als die Venen. Vereinfachend konnten wir das Auslaufvolumen mit dem Venenvolumen gleichsetzen. -

Bei Perfusion mit konstanter Strömung war das Volumen der Arterien auch unter dem Einfluß von konstringierenden Pharmaka konstant (Remien, 1974). Dieser Befund läßt sich so erklären, daß bei Konstriktion der Widerstandsgefäße (Arteriolen) der Druck in den größeren Arterien ansteigt. Gegen diesen erhöhten Druck können sich die größeren Arterien nicht wesentlich verengen. Das Volumen der arteriellen Gefäße bleibt damit konstant. Da der Anteil des arteriellen Blutes am Auslaufvolumen auch bei Konstriktion der Widerstandsgefäße der gleiche ist, können wir Änderungen des Auslaufvolumens als Änderungen des Venenvolumens interpretieren.

Reproduzierbarkeit der Venenvolumenbestimmungen

Die Reproduzierbarkeit der Auslaufvolumen bei verschiedenen Venendruckten wurde an der denervierten Extremität von 5 Tieren geprüft. Pro Versuch wurden 3 Druck-Volumen-Kurven im Abstand von jeweils einer Stunde bestimmt. Jede Druck-Volumen-Kurve bestand aus 4 Volumenmessungen bei venösen Ausflußdrucken von 7 - 30 mm Hg (s. Abb.5).

Vergleicht man alle ersten Kurven mit allen zweiten und dritten Kurven, so zeigt sich keine Tendenz im Sinn einer Venentonisierung oder einer Dilatation während des Versuchsverlaufs. Die mittlere Standardabweichung der Meßpunkte dieser 15 Druck-Volumen-Kurven betrug 0,1 ml oder 2,4% des Auslaufvolumens. Die gute Reproduzierbarkeit der Auslaufvolumina während des Versuchsverlaufs erlauben uns auch kleine Wirkungen von Pharmaka auf die glatte Muskulatur zu erfassen.

Venenreaktionen in vivo

Für den Venentonus stellte Felix (1970) folgende Beziehung auf:

$$VT = \epsilon \frac{(P_{ven} - P_o)}{Vol_{ven}} \cdot L_{ven}$$

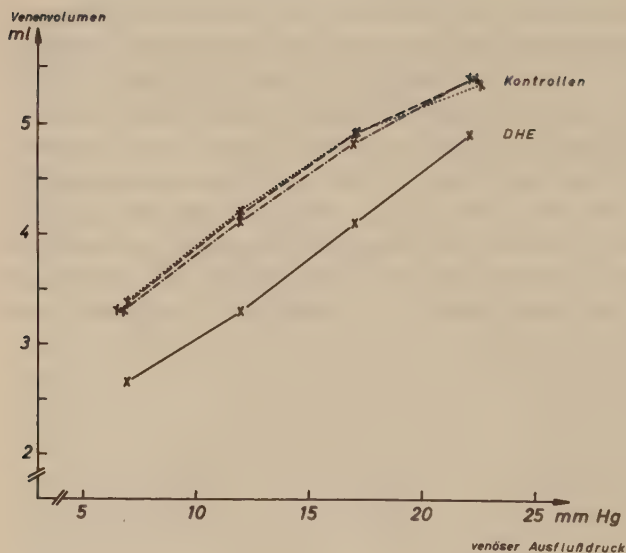


Abb.5 Drei Druck-Volumen-Kurven wurden an einem Tier im Abstand von jeweils einer Stunde bestimmt. Dauerinfusion (A.femor.) von $4 \mu\text{g DHE/min} \cdot 100 \text{ g Gewebe}$

ξ = Materialfaktor (plastische und elastische Eigenschaften der Venenwand), P_{ven} = Venedruck, P_o = interstitieller Druck, L_{ven} = Länge der Venen, Vol_{ven} = Venenvolumen.

Er hat darauf hingewiesen, daß L_{ven} und P_o nicht oder nur unter großem Aufwand gemessen werden können, die Beziehung des Quotienten Venendruck/Venenvolumen aber Aussagen über Venenreaktionen zuläßt. Mit der Versuchsanordnung haben wir anstelle des Venendrucks den venösen Ausflußdruck und anstelle des Venenvolumen das Auslaufvolumen gemessen. Die Meßgrößen sind zwar mit dem Venendruck und dem Venenvolumen nicht identisch, repräsentieren aber diese beiden Größen. Aus der Beziehung venöser Ausflußdruck/Auslaufvolumen dürfen wir damit Rückschlüsse auf Venenreaktionen ziehen.

Verhalten des Perfusionsdrucks während des Versuchs

Wurde die Extremität von einer Pumpe mit konstanter Pumpgeschwindigkeit perfundiert, so stieg im Verlauf des Versuchs der Perfusionsdruck um etwa 5-10 mm Hg pro Stunde an. Ein solcher Anstieg des Perfusionsdrucks war auch von Peiper und Öhnhaus (1968) beobachtet worden.

Die Ursachen für dieses Verhalten des Perfusionsdrucks sind uns nicht völlig bekannt. Zum Teil könnte es durch das Abkühlen des Blutes in den extrakorporalen Strecken erklärt werden. Der Perfusionsdruck der Katzenpfote nahm zu, wenn das arterielle Blut abgekühlt wurde; diese Zunahme zeigte sich sowohl an der innervierten wie an der denervierten Pfote (Abdel-Sayed et al., 1970).

Nach unseren Beobachtungen nahm der Perfusionsdruck weniger zu, wenn Tier und extrakorporale Blutschläuche durch ein beheiztes Zelt vor dem Abkühlen geschützt wurden.

Auch die Bestimmung des intravasalen Volumens könnte den peripheren Widerstand beeinflussen. Jedenfalls konnte beobachtet werden, daß nach der Bestimmung des Auslaufvolumens der Perfusionsdruck langsam wieder anstieg, den Ausgangswert vor der intravasalen Volumenbestimmung meist aber überstieg.

Um bei der Auswertung einen methodischen Fehler zu vermeiden, verglichen wir jeweils die Anstiegssteilheit während einer Pharmakonwirkung mit der Anstiegssteilheit des Perfusionsdrucks während einer gleich langen Kontrollperiode desselben Versuches.

Zero-flow-Technik und postkapillärer Widerstand

Die Messung des mittleren Kapillardrucks mit der Zero-flow-Technik beruht letztlich im Angleichen eines hydrostatischen Drucks an den effektiven kolloidosmotischen Druck (KOD) der Kapillaren. Der effektive KOD in den Kapillaren ergibt sich aus der Differenz des KOD der Kapillare und des KOD der interstitiellen Flüssigkeit. Entlang einer perfundierten Kapillare ist der KOD des Blutes aber nicht konstant,

sondern resultiert aus den Flüssigkeitsströmungen durch die Kapillarwand. Die Druckgradienten für die Größe und Richtung der Flüssigkeitsströmung durch die Kapillarwand ergeben sich nach der Starlingschen Hypothese (1896):

$$P = P_{\text{kap.}} - \pi_{\text{Bl.}} + \pi_{\text{If.}} - P_{\text{If.}}$$

P_{kap} = hydrostatischer Kapillardruck

$\pi_{\text{Bl.}}$ = KOD des Blutes

$\pi_{\text{If.}}$ = KOD der interstitiellen Flüssigkeit

$P_{\text{If.}}$ = Druck des Interstitiums

Als Beispiel für den Flüssigkeitsaustausch durch die Kapillarwand sei das Geschehen im isovolumetrischen Zustand geschildert. In diesem Zustand ist der Flüssigkeitsstrom von der Kapillare in das Interstitium, die Filtration, ebenso groß wie die Absorption, der Flüssigkeitsstrom aus dem Interstitium in die Kapillare. Am Beginn der Kapillare ist der hydrostatische Kapillardruck groß, es resultiert ein Druckgradient aus der Kapillare in das Interstitium; das führt zur Filtration und zu einem entsprechenden Anstieg des KOD. Mit dem Abfall des hydrostatischen Kapillardrucks und dem Anstieg des KOD wird der Druckgradient aus der Kapillare immer kleiner und schließlich Null. An diesem Punkt sind der hydrostatische Kapillardruck und der KOD des Kapillarbluts gleich groß. Der KOD hat sein Maximum erreicht. Im weiteren Verlauf ist entsprechend dem Abfall des hydrostatischen Drucks der Druckgradient durch die Kapillarwand aus dem Interstitium in die Kapillare gerichtet, es kommt zur Absorption, und der KOD des Kapillarbluts wird wieder kleiner.

Aus dem Geschilderten kann man entnehmen, daß die Größe des KOD des Kapillarbluts von der Höhe des hydrostatischen Kapillardrucks bestimmt wird. Der mittlere KOD der perfundierten Kapillaren und der mittlere hydrostatische Kapillardruck sind damit gleich groß. Auch in den gerade nicht perfundierten Kapillaren stellt sich der KOD dieses Kapillarbluts auf den hydrostatischen Druck dieser Kapillaren ein.

Wollen wir den aktuellen mittleren Kapillardruck nach der Zero-flow-Technik bestimmen, so müssen wir den mittleren KOD des Kapillarbluts mit der venösen Flüssigkeitssäule ausgleichen, der aus dem Flüssigkeitsaustausch vor Abstellen der Blutströmung resultierte. Um dies zu erreichen, müßte die Strömung in den Kapillaren nach Abstellen der Perfusionspumpe augenblicklich stillstehen. Die Arterien sind aber elastische Gefäße. In ihnen fällt der Druck exponentiell ab, entsprechend verhält sich die Strömung. In den perfundierten Kapillaren strömt nach Abstellen der Perfusionspumpe Blut mit dem KOD des arteriellen Blutes nach, das entsprechend den steten Änderungen des Druckabfalls nach Abstellen der Pumpe an einem neuen Flüssigkeitsaustausch teilnimmt. Dies führt dazu, daß der KOD in den perfundierten Kapillaren sich dem KOD des arteriellen Blutes annähert. - Berücksichtigt man das nach Abstellen der Pumpe in die Kapillaren nachströmende Blut, so äquilibrieren wir mit der venösen Überlaufkammer zwei kolloidosmotische Drucke in den Kapillaren: den KOD der perfundierten Kapillaren und den der nicht perfundierten. Unser Meßwert weicht um so weiter vom aktuellen mittleren Kapillardruck ab, der vor Stopp der Pumpe bestand, je größer die Differenz der KOD dieser beiden Kapillargruppen ist und je größer das Verhältnis perfundierter zu nicht perfundierten Kapillaren ist.

Bei der Zuordnung von steigenden Venendruck zu den nach der Zero-flow-Technik gefundenen mittleren Kapillardrücken fand Johnson (1965), daß steigende Venendrucke nur zu 62 % auf die Kapillaren übertragen wurden. Dieser von Wallentin (1966) als zu niedrig diskutierte Wert könnte zum Teil auf die Einflüsse der obigen Ausführungen zurückzuführen sein. Bei unseren Messungen haben wir den mittleren Kapillardruck nur im isovolumetrischen Zustand bestimmt. In diesem Zustand sind die Druckgradienten und damit die Flüssigkeitsbewegungen durch die Kapillarwand klein. Der mittlere KOD des Kapillarbluts und der KOD des arteriellen Blutes sind annähernd gleich groß. Den Fehler, der durch in die Kapillaren nachströmendes Blut entsteht, kann man im isovolumetrischen Zustand vernachlässigen. Der mittlere KOD der perfundierten und der nicht perfundierten Kapillaren ist ebenfalls annähernd gleich groß.

Die für den isovolumetrischen Zustand erhaltenen mittleren Kapillardrucke entsprachen damit den aktuellen mittleren Kapillardrucken vor Abstellen der Pumpe.

Bei den obigen Ausführungen haben wir den KOD der interstitiellen Flüssigkeit und den Gewebedruck als Konstanten betrachtet. Inwieweit sich diese Drucke durch den Meßvorgang verändern, ist bisher nicht untersucht worden. Den Druckgradienten durch die Kapillarwand beeinflussen Änderungen dieser Drucke gegensätzlich. Abhängig von der Dehnbarkeit des Interstitiums dürften sich auch Änderungen des Venenvolumens auf den interstitiellen Druck auswirken. Solche Volumenänderungen mußten deshalb während des Meßvorgangs möglichst klein gehalten werden. Obwohl die Änderung des interstitiellen Drucks durch den Meßvorgang klein sein dürfte, könnte dadurch doch eine Abweichung der Meßgröße vom wirklichen mittleren Kapillardruck entstehen, die der Methode innewohnt. - Während der Perfusion der Extremität besteht ein Druckgefälle zwischen der Kapillare und dem Venenende. Nach Abstellen der Perfusionspumpe würde so lange Blut in die Überlaufkammer fließen, bis dieses Druckgefälle abgebaut ist. Dieser Vorgang mußte durch Erhöhen der Überlaufkammer immer gerade verhindert werden. Der Druck am Venenende näherte sich so dem mittleren Kapillardruck. Der Druck, bei dem das Volumen der Überlaufkammer konstant blieb, kleine Änderungen der Höhe der Überlaufkammer aber zu Absorption bzw. Filtration führten, entsprach dem mittleren Kapillardruck.

Beim Angleichen des venösen Ausflußdrucks an den mittleren Kapillardruck nahm der Druck in den Venen zu. Dies führte zu einer geringen Volumenzunahme der Venen. Wir haben diese Volumenzunahme der Venen dadurch berücksichtigt, daß wir den Venendruck als repräsentativ für den mittleren Kapillardruck betrachteten, der sich 45 Sekunden nach Stopp der Strömung inso volumetrisch einstellen ließ. Nach dieser Zeit

durften wir erwarten, daß die Anpassung der Venenwand an die Druckerhöhung abgeschlossen war (Remien, 1974).

Zieht man den mit der Zero-flow-Technik gemessenen mittleren Kapillardruck zur Bestimmung des Venenwiderstands heran, so geht auch der Strömungswiderstand eines Teils der Kapillaren mit in die Berechnung ein. Johnson (1965) wies darauf hin und nannte diesen Strömungswiderstand "post-midcapillary resistance". Ergeben sich unter einer Pharmakonwirkung Änderungen des "post-midcapillary-resistance", so dürfen diese nur dann ausschließlich als Widerstandsänderung der Venen interpretiert werden, wenn der Widerstand des durchströmten Kapillarbettts konstant geblieben ist. Da der CFC ein Maß für die Anzahl der durchströmten Kapillaren ist und diese Größe bei konstanter Perfusion auch den Widerstand der Kapillaren bestimmt, faßten wir Änderungen des "post-midcapillary-resistance" als Widerstandsänderungen der Venen auf, wenn der CFC unter der Pharmakonwirkung gleich geblieben war.

Kapillärer Filtrationskoeffizient (CFC)

Die Beziehung der am Flüssigkeitsaustausch beteiligten Drucke wurde von Starling (1896) beschrieben. Nach Starlings Hypothese ist der für die Flüssigkeitsbewegung über die Kapillarwand maßgebliche Druckgradient gleich der Differenz von hydrostatischem Kapillardruck und Gewebedruck minus der Differenz von kolloidosmotischem Druck des Plasmas und des Gewebes. - Diese Beziehung wurde durch experimentelle Daten von Pappenheimer und Soto-Rivera (1948) gestützt. Durch Erhöhen oder Senken des venösen Ausflußdrucks änderten sie den mittleren Kapillardruck des isogravimetrischen Zustandes (= Filtration und Absorption gleich groß) und bewirkten Nettofiltration von Flüssigkeit in das Gewebe bzw. Nettoabsorption aus dem Gewebe. Sie erhöhten den Kapillardruck um 12 mm Hg über den isogravimetrischen Kapillardruck und senkten ihn um 12 mm Hg unter den Kapillardruck des isogravimetrischen Zustands. In diesem untersuchten Druckbereich waren die Filtrations- und Absorptionsraten lediglich von der Differenz zwischen isogravimetrischem

und aktuellem Kapillardruck, nicht aber von ihren absoluten Größen abhängig. Die Filtrationsrate pro mm Hg Kapillardruck-Änderung pro Minute und 100 g Gewebe wird als "capillary filtrations coefficient" (CFC) bezeichnet.

Bei der Bestimmung des CFC wird durch Erhöhen des venösen Ausflußdrucks eine Kapillardruckänderung erzeugt; dies verursacht einen Druckgradienten durch die Kapillarwand; dieser Druckgradient bewirkt eine Filtration, die wiederum gemessen wird. Um eine Verbindung zwischen der Kapillardruckerhöhung und der gemessenen Filtrationsrate herstellen zu können, müssen wir wissen, zu welcher Kapillardruckerhöhung die Erhöhung des venösen Ausflußdrucks führt. Zum andern muß geklärt werden, zu welchem Druckgradienten durch die Kapillarwand die Kapillardruckerhöhung führt, unter Berücksichtigung dessen, daß an Flüssigkeitsbewegungen durch die Kapillarwand auch der Gewebedruck, der onkotische Druck des Plasmas und des Interstitiums beteiligt sind.

Von den an der Flüssigkeitsbewegung durch die Kapillarwand beteiligten Drucke wurde von Pappenheimer (1948) der Einfluß der Filtration auf den hydrostatischen und den onkotischen Druck des Gewebes untersucht. Er konnte zeigen, daß erst nach der Filtration einer Flüssigkeitsmenge, die 30% des Ausgangsgewichts der untersuchten Extremität entspricht, der hydrostatische Gewebedruck so weit anstieg, daß er den erzeugten Druckgradienten über die Kapillarwand verkleinerte. Der danach gemessene CFC wurde kleiner.

Der KOD des Interstitiums stieg nur nach lange anhaltender Absorption so weit an, daß auch seine Größenänderung die Messung des CFC beeinflusste.

Für die Dauer der CFC-Messung von 5 Minuten durften Änderungen des Gewebedrucks und des KOD der interstitiellen Flüssigkeit vernachlässigt werden.

Wie wird schließlich der onkotische Druck des Plasmas von der CFC-Bestimmung beeinflusst? Durch eine Filtration

nimmt das Volumen des Kapillarblutes ab. Dadurch steigt der KOD des Kapillarblutes an. Ein Anstieg des KOD des Kapillarblutes verkleinert aber den durch den hydrostatischen Kapillardruck erzeugten Druckgradienten durch die Kapillarswand. - Der Anstieg des KOD des Kapillarblutes hängt von dem Verhältnis der Filtrations- zur Perfusionsrate ab, der Filtrationsfraktion. Bei konstanter Perfusion steigt der KOD des Kapillarblutes mit größer werdender Filtrationsrate exponentiell an.

Ist die Filtrationsfraktion klein, so werden Änderungen des KOD des Kapillarblutes ebenfalls klein sein und die CFC-Messung kaum beeinflussen. Von Bedeutung wird der Einfluß des KOD des Kapillarblutes im Zustand forciierter Filtration. Dabei wird sich der exponentielle Anstieg des KOD mit zunehmender Filtrationsrate stärker auswirken.

Auch wenn CFC's sehr unterschiedlicher Filtrationsfraktionen miteinander verglichen werden, sind Unterschiede möglich, die auf dem Einfluß der Messung auf den KOD des Kapillarblutes beruhen.

Welche Zunahme des mittleren Kapillardrucks ist zu erwarten, wenn der venöse Ausflußdruck um einen bestimmten Betrag erhöht wird? - Das Erhöhen des Venendrucks stellt einen Reiz für eine Tonuszunahme der Widerstandsgefäße dar, der als "veni-vasomotor-reflex" bezeichnet wird (Girling, 1952; Jamada und Burton, 1964; Haddy und Gilbert, 1956; Johnson, 1959). Dieser Reflex muß bei der Bestimmung des CFC berücksichtigt werden, da er zu einer Änderung des Verhältnisses von prä- zu postkapillärem Widerstand führt; dieses Verhältnis bestimmt die Höhe des mittleren Kapillardrucks (Pappenheimer, 1948). Die Änderung des Verhältnisses von prä- zu postkapillärem Widerstand ist während der CFC-Bestimmung aber nicht direkt zu messen. So zog man das von Pappenheimer (1948) mit 4 :: 1 angegebene Verhältnis von prä- zu postkapillärem Widerstand für die Messung des CFC heran. Abweichungen von diesem Verhältnis und Änderungen desselben durch die CFC-Bestimmung selbst nahm man mit der Begründung

in Kauf, daß der dadurch entstehende Fehler im Verhältnis zur Streuung des CFC klein sei (Cobbold, 1963; Mellander, 1964; Kjellmer, 1964).

Diana (1970) legte eine Zunahme des mittleren Kapillardrucks von 84% der Venendruckerhöhung der Berechnung des CFC zugrunde; bei Perfusion mit konstanter Strömungsgeschwindigkeit hatte er gefunden, daß eine bestimmte Venendruckerhöhung zu einer Zunahme des Perfusionsdrucks von 84% der Venendruckerhöhung führte.

Wir untersuchten den CFC bei konstanter Stromstärke. Eine Zunahme des präkapillären Widerstandes durch die Venendruckerhöhung ("veni-vasomotor-reflex") ändert den mittleren Kapillardruck bei konstanter Stromstärke nur dann, wenn sich der Querschnitt der perfundierten Kapillaren ändert. Aus den vorliegenden Untersuchungen des "veni-vasomotor-reflex" (Lutz, 1966; Johnson, 1967, et al.) läßt sich nicht ersehen, welchen Anteil die Arteriolen und welchen die präkapillären Sphinkteren an der Widerstandszunahme der Widerstandsgefäße haben. - Die Zunahme des Tonus der präkapillären Sphinkteren hat bei konstanter Stromstärke zwei entgegengesetzte Wirkungen auf die Flüssigkeitsbewegung durch die Kapillarwand: einerseits nimmt die zur Verfügung stehende Kapillaroberfläche und damit auch die Filtration ab, andererseits führt dies zur Zunahme des mittleren Kapillardrucks und damit zur Zunahme der Filtration. Mögliche Einflüsse des "veni-vasomotor-reflex" konnten bei unserer Versuchsanordnung nicht ausgeschlossen werden; es ist aber zu berücksichtigen, daß sich diese bei strömungskonstanter Perfusion weniger auswirken als bei druckkonstanter oder physiologischer Durchblutung.

Ändert sich aber der postkapilläre Widerstand, und führt dies zu einer Änderung des mittleren Kapillardrucks?

Venen verhalten sich wie kollabierbare Schläuche; im teilweise kollabierten Zustand ist ihr Widerstand größer als bei rundem Querschnitt. Wird nun der CFC bestimmt, wenn ein Teil der Venen kollabiert ist, so entfalten sich die Venen mit steigendem transmuralen Druck, und der postkapilläre

Widerstand wird kleiner. Das Erhöhen des venösen Ausflußdrucks führt dann nicht zur gleichen Zunahme des mittleren Kapillardrucks; die Zunahme des mittleren Kapillardrucks ist um den Betrag kleiner, um den das Druckgefälle von der Kapillare bis zum Venenende bei Abnahme des postkapillären Widerstandes kleiner wurde. In dem Bereich des venösen Ausflußdrucks, in dem die Venen nicht kollabiert sind, änderte sich der postkapilläre Widerstand beim Erhöhen des venösen Ausflußdrucks praktisch nicht mehr (Remien, 1974). Bei der Bestimmung des CFC achteten wir darauf, daß der CFC nur in diesem Druckbereich (venöser Ausflußdruck 9 mm Hg) gemessen wurde. In diesem Druckbereich durften wir annehmen, daß die Erhöhung des venösen Ausflußdrucks zur gleichen Zunahme des mittleren Kapillardrucks führte.

Aus diesen Ausführungen ergeben sich folgende Richtlinien für die Bestimmung des CFC:

- a. Die Messung des CFC muß zeitlich begrenzt werden, damit der hydrostatische und der onkotische Gewebedruck die Messung nicht verfälschen. Diese Voraussetzung ist erfüllt, wenn eine CFC-Messung 3 - 5 Minuten dauert.
- b. Der CFC soll stets im Bereich des isovolumetrischen Zustands gemessen werden, in dem die Filtrationsfraktion klein ist und damit die Änderung des KOD des Kapillarbluts vernachlässigt werden darf.
- c. Das Erhöhen des venösen Ausflußdrucks führt zur gleichen Zunahme des mittleren Kapillardrucks, wenn sich der postkapilläre Widerstand während der Messung nicht ändert. Dies dürfen wir annehmen, wenn der CFC in einem Bereich des venösen Ausflußdrucks größer als 9 mm Hg bestimmt wird.

Welche Aussagen sind mit der Angabe des CFC möglich?

Änderungen des CFC entsprechen entweder Änderungen der Permeabilität für Wasser oder der Größe der an der Filtration teilnehmenden Oberfläche (Darcy, 1933).

Der Vergleich der Filtrationsrate von kolloidalen Membranen und Muskelkapillaren vergleichbarer Durchlässigkeit ergab, daß nur jeweils ein kleiner Teil der Kapillaren gleichzeitig am Flüssigkeitsaustausch beteiligt ist (Pappenheimer, 1951). Schwierigkeiten bereitet die Trennung von Änderungen der Wasserpermeabilität und der am Flüssigkeitsaustausch teilnehmenden Oberfläche. Untersuchungen während Arbeitshyperämie (Arthurson, 1964) und während anhaltender Hypoxämie (Scott, 1967) zeigten keine Änderung der Permeabilität der Kapillarwand. Auf Grund dieser Daten wird man Änderungen des CFC in erster Linie als Änderungen der Oberfläche interpretieren, die gerade am Flüssigkeitsaustausch teilnimmt. Da die Kapillaren von präkapillären Sphinkteren geschlossen werden, repräsentieren CFC-Änderungen den veränderten Tonus der präkapillären Sphinkteren.

ERGEBNISSE

DENERVIERTE EXTREMITÄT

Intraarterielle Infusionen

10 Tieren wurden $4 \mu\text{g DHE} / \text{min} \times 100 \text{ g Gewebe}$ direkt in die A.femoralis infundiert (Abb.6). Die Extremität wurde währenddessen mit $1.8 \text{ ml Blut} / \text{min} \times 100 \text{ g Gewebe}$ versorgt.

Um eine konstante Anflutung von DHE während der Dauer einer Druck-Volumen-Bestimmung (im Mittel 17 Min.) zu erreichen, wurde die Substanz während der Messung dauerinfundiert. Bei dreien dieser Versuche wurde DHE zuerst 2 Minuten lang infundiert, im folgenden als "Kurzinfusion" bezeichnet, und daran die beschriebene Dauerinfusion angeschlossen.

Gemessen wurden das Venenvolumen, der postkapilläre Widerstand und der Perfusionsdruck. Die infundierte Lösungsmenge von $0.04 \text{ ml} / \text{min} \times 100 \text{ g Gewebe}$ zeigte keine Wirkung auf diese Kreislaufgrößen.

Venenvolumen: Die Druck-Volumen-Beziehung der Venen wurde vor und während der Infusionen von DHE gemessen. Diese Druck-Volumen-Kurven setzten sich aus 4 Punkten zusammen, und zwar bei venösen Ausflußdrücken von 6 - 10, 11 - 15, 16 - 20 und 21 - 26 mm Hg. So konnte für jeden dieser Druckbereiche die Wirkung von DHE gesondert ausgewertet werden.

DHE tonisierte die Venen. Die Druck-Volumen-Kurven waren annähernd parallel zur Kontrolle nach kleineren Venenvolumina verschoben (s. Abb.5). In den einzelnen Druckbereichen bestand kein Unterschied in der Wirkungsstärke. Unter der Dauerinfusion von DHE nahm das Venenvolumen im Mittel um $15\% \pm 1.5$ ab. Die einzelnen Tiere unterschieden sich in ihrer Empfindlichkeit; die geringste Abnahme der Venenvolumina betrug 4.5%, die stärkste 21% der Kontrollvolumina.

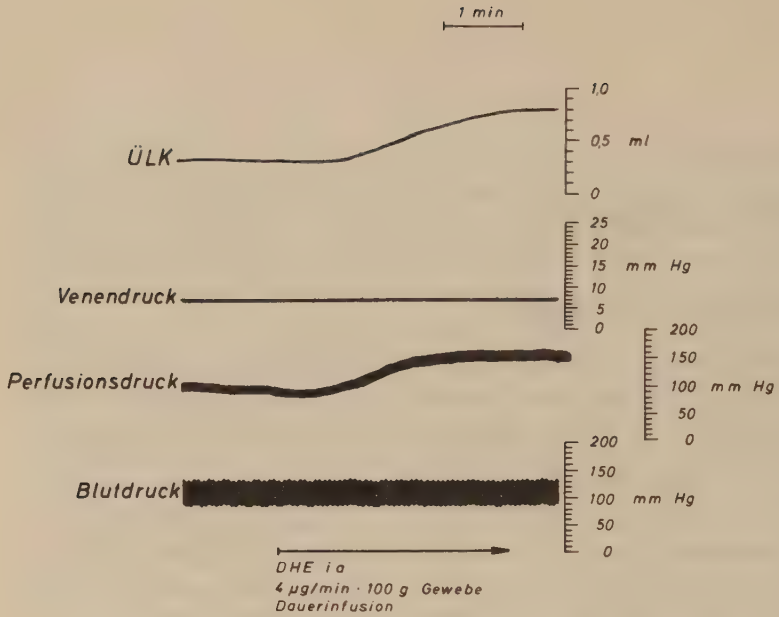


Abb.6 Originalregistrierung: Unter der i.a. Infusion von DHE stieg der Perfusionsdruck an, und das Volumen in der Überlaufkammer nahm zu, d.h., das Venenvolumen nahm ab. Der Venendruck wurde konstant gehalten.

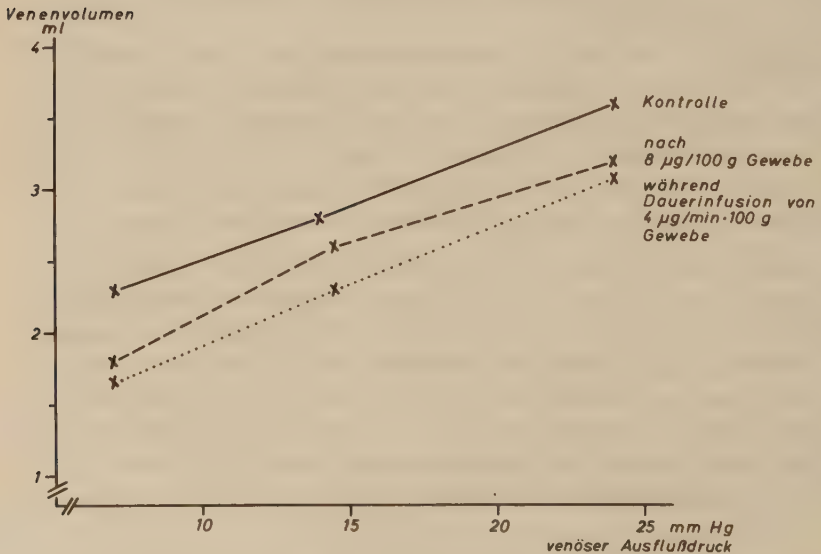


Abb.7 Druck-Volumen-Kurven nach 8 µg DHE / 100 g Gewebe und während der darauffolgenden Dauerinfusion von 4 µg/min · 100 g Gewebe.

Nach den DHE-Kurzinfusionen von 2 Minuten Dauer waren die Venenvolumina im Mittel um $10\% \pm 2.5$ kleiner als die Kontrollvolumina (3 Tiere). Während der nachfolgenden Dauerinfusion tonisierte DHE die Venen um $16\% \pm 2.7$ (s. Abb.7).

In zwei Versuchen folgte der ersten DHE-Dauerinfusion eine weitere mit doppelter Infusionsstärke. Die Venenvolumina blieben unter der Wirkung dieser höheren DHE-Konzentration ebenso groß wie unter der ersten Infusion. Der Tonus der Venenmuskulatur nahm nicht weiter zu.

In einem Versuch wurde eine Druck-Volumen-Kurve unter DHE-Dauerinfusion gemessen und diese Messung in stündlichem Abstand zweimal wiederholt, ohne nochmalige Applikation von DHE. Die Venenvolumina bei den entsprechenden Venendruckten waren bei allen drei Druck-Volumen-Kurven gleich. Zwei Stunden nach DHE-Infusion war der Venentonus unvermindert erhöht.

Postkapillärer Widerstand: Der postkapilläre Widerstand wurde in 5 Versuchen vor und nach DHE-Dauerinfusion bestimmt. In allen diesen Versuchen waren die Druck-Volumen-Kurven unter DHE im Sinn einer Venentonisierung verschoben. Der postkapilläre Widerstand nahm in einem Versuch von 0.61 auf 0.85 PRU zu. In einem nahm er von 0.22 auf 0.18 PRU ab. In den anderen Versuchen blieb er unverändert.

Perfusionsdruck: In den meisten Versuchen stieg der Perfusionsdruck zu Beginn der DHE-Infusion langsam an, erreichte nach etwa 10 Minuten ein neues Niveau und verblieb auf dieser Höhe (s. Abb.6).

In dreien der Versuche verhielt sich der Perfusionsdruck biphasisch. Er fiel nach 1 Minute um 10 - 35 mm Hg ab, um dann wieder anzusteigen. Nach 5 Minuten war der Ausgangswert wieder erreicht oder bereits überschritten.

Der mittlere Ausgangswert des Perfusionsdrucks aller 10 Versuche betrug 96 mm Hg ± 10 . Unter der DHE-Infusion stieg der Perfusionsdruck in den ersten 10 Minuten auf 125 mm Hg ± 13 an. Dies entspricht einem mittleren Anstieg von $30\% \pm 7$ des Ausgangswertes. Die Anstiegssteilheit des Perfusionsdrucks vor und während der DHE-Infusion unterschied sich im t-Test für gepaarte Werte.

In den 3 Versuchen mit der DHE-Kurzinfusion stieg der Perfusionsdruck in der gleichen Zeit um etwa dieselbe Größe an und verblieb ebenfalls auf der neuen Höhe. Die auf die Kurzinfusion folgende Dauerinfusion konnte den Perfusionsdruck nicht wesentlich weiter erhöhen; im Mittel nahm er unter der Dauerinfusion um weitere 5 mm Hg zu. - In 3 weiteren Versuchen wurde zuerst Noradrenalin i.a. infundiert und eine 2 Minuten lange DHE-Infusion angeschlossen. In diesen Versuchen fiel der Perfusionsdruck von $141 \text{ mm Hg} \pm 20$ auf $80 \text{ mm Hg} \pm 24$ ab. Nach i.a. Infusionen von Noradrenalin führten $8 \mu\text{g}$ DHE pro 100 g Gewebe intraarteriell infundiert zu einer ausgeprägten und anhaltenden Dilatation der Widerstandsgefäße.

Intravenöse Infusionen

In 8 Versuchen wurden steigende Dosen von DHE hintereinander intravenös infundiert. Es wurde immer mit $20 \mu\text{g/kg}$ begonnen, dann folgten $50 \mu\text{g/kg}$ und $100 \mu\text{g/kg}$. Die Infusionsdauer betrug 2-5 Minuten. Von der ersten Infusion eines Versuches bis zur letzten vergingen etwa 2 Stunden. Gemessen wurden das Venenvolumen, der postkapilläre Widerstand, der Perfusionsdruck, der kapilläre Filtrationskoeffizient, der Blutdruck und die Pulsfrequenz.

Venenvolumen: Vor und nach jeder DHE-Applikation wurde das Venenvolumen bei einem bestimmten venösen Ausflußdruck gemessen. Die Venendrucke in den einzelnen Versuchen lagen zwischen 8 und 15 mm Hg. Da die Venenvolumina im Einzelversuch bei demselben venösen Ausflußdruck bestimmt wurden, konnten die Werte vor und nach DHE eines Versuches direkt miteinander verglichen werden.

Nach der ersten DHE-Infusion war das Venenvolumen $7\% \pm 2.3$, nach der zweiten $8\% \pm 2.8$ und nach der dritten Applikation $14\% \pm 3.0$ kleiner als das Kontrollvolumen (s. Abb.8). Die Venenvolumina nach DHE unterschieden sich von den Kontrollen im t-Test für gepaarte Werte.

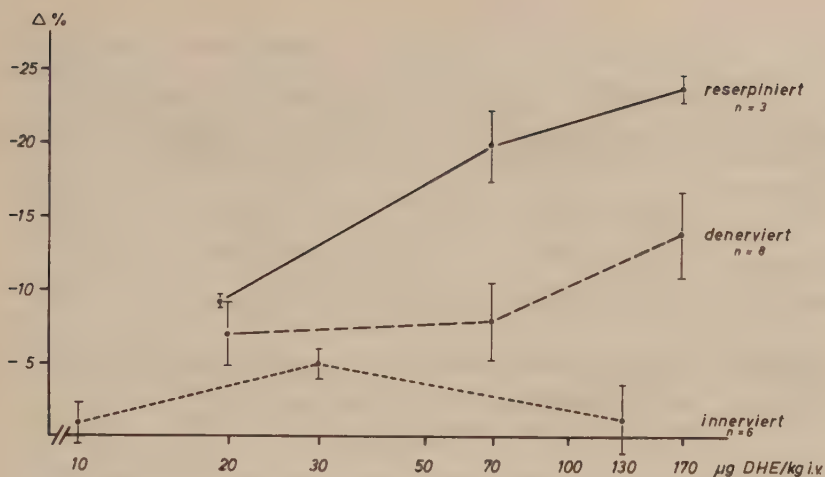


Abb.8 · Dosis-Wirkungs-Beziehung von Dihydroergotamin i.v. und intravasales Volumen bei innervierten, bei akut denervierten und bei mit Reserpin vorbehandelten Gefäßen.

Abszisse: Dosis in $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht

Ordinate: Änderung des intravasalen Volumens
in Prozent des Ausgangsvolumens
vor der Gabe von Dihydroergotamin

Postkapillärer Widerstand: Vor der ersten DHE-Infusion wurden der mittlere Kapillardruck und der dazugehörige venöse Ausflußdruck im isovolumétrischen Zustand registriert. Diese Messung wiederholten wir nach der ersten, zweiten und dritten DHE-Infusion. Die Perfusionsgeschwindigkeit brauchte nur einmal pro Versuch gemessen werden, da sie während des Versuchsverlaufs konstant gehalten wurde. Wir perfundierten in diesen 8 Versuchen im Mittel $1.6 \text{ ml/min} \times 100 \text{ g Gewebe}$. Die Wertepaare, postkapillärer Widerstand vor und nach DHE-Applikation, wurden im t-Test für gepaarte Werte miteinander verglichen; sie unterschieden sich bei keiner der 3 Dosen von DHE (s. Tab.1).

DHE µg/kg	Wert vor der Infusion:	Wert nach der Infusion	n Tiere
	$\frac{\text{mm Hg} \times \text{Minute}}{\text{ml} \times 100 \text{ g Gewebe}}$	$\frac{\text{mm Hg} \times \text{Minute}}{\text{ml} \times 100 \text{ g Gewebe}}$	
20	0.278 $\pm$ 0.034	0.272 $\pm$ 0.046	8
70	0.263 $\pm$ 0.042	0.244 $\pm$ 0.040	6
170	0.260 $\pm$ 0.028	0.250 $\pm$ 0.035	4

Tabelle 1: Postkapillärer Widerstand vor und nach DHE i.v.,
aufeinanderfolgende Applikationen;
Mittelwerte aus 8 Versuchen

Wir haben die Werte des postkapillären Widerstandes nach den einzelnen DHE-Applikationen auch auf den Meßwert vor der ersten DHE-Infusion bezogen, um so den Einfluß der zunehmenden Konzentration von DHE während des Versuches zu erfassen. Auch unter diesem Gesichtspunkt gab es keinen Anhaltspunkt für eine Änderung des postkapillären Widerstandes.

Perfusionsdruck: Der Perfusionsdruck stieg in diesen Versuchen durch die erste DHE-Infusion von 84 mm Hg $\pm$ 6 auf 98 mm Hg $\pm$ 6 innerhalb von 10 Minuten an. Nach 30 Minuten betrug der mittlere Perfusionsdruck 100 mm Hg $\pm$ 8. Dieser Anstieg wurde mit einer entsprechenden Kontrollperiode vor der Applikation verglichen und unterschied sich signifikant.

Unter den beiden nachfolgenden DHE-Infusionen stieg der Perfusionsdruck nur noch um wenige mm Hg weiter an (s. dazu Tab.2). Bezieht man den Perfusionsdruckanstieg nach den einzelnen DHE-Infusionen auf den Ausgangswert vor der DHE-Applikation, so ergibt sich ein mittlerer Anstieg von 9% $\pm$ 3 nach der ersten DHE-Infusion, von 22% $\pm$ 6 nach der zweiten und von 27% $\pm$ 14 nach der dritten DHE-Infusion (s. Abb.9).

DHE-Dosis $\mu\text{g/kg}$	Ausgangswert mmHg	nach 15min mmHg	Δ -Anstieg mmHg	n	
10	55 $\pm$ 10	57 $\pm$ 13	2 $\pm$ 6	6	innervierte Extremität
30	62 $\pm$ 9	66 $\pm$ 9	4 $\pm$ 5	6	
130	68 $\pm$ 15	77 $\pm$ 15	9 $\pm$ 2	6	
20	84 $\pm$ 6	100 $\pm$ 8	16 $\pm$ 5	8	denervierte Extremität
70	98 $\pm$ 6	103 $\pm$ 7	5 $\pm$ 3	8	
170	106 $\pm$ 13	106 $\pm$ 14	1 $\pm$ 4	8	
20	68 $\pm$ 4	100 $\pm$ 10	32 $\pm$ 10	3	Reserpin- vorbehandlung
70	100 $\pm$ 12	140 $\pm$ 6	40 $\pm$ 8	3	
170	140 $\pm$ 23	183 $\pm$ 3	30 $\pm$ 10	3	

Tabelle 2: Anstieg des Perfusionsdrucks durch DHE i.v. während drei aufeinanderfolgender Infusionen bei innervierten, bei akut denervierten und bei mit Reserpin vorbehandelten Gefäßen

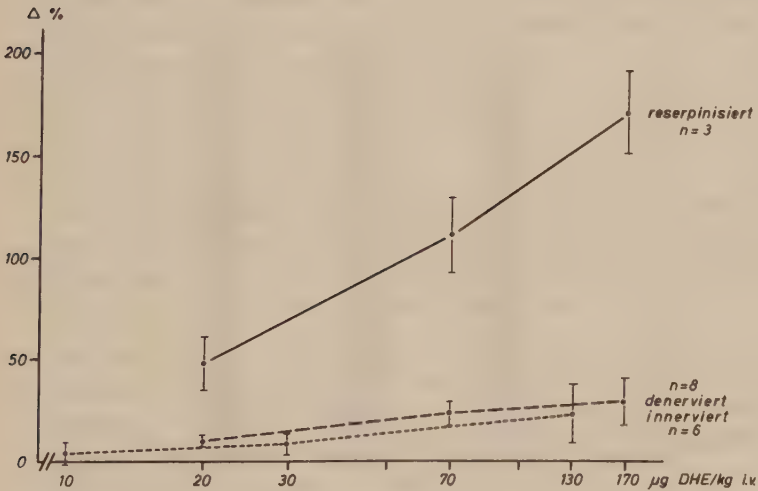


Abb. 9 Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen DHE i.v. und Anstieg des Perfusionsdrucks bei innervierten, bei denervierten und bei mit Reserpin vorbehandelten Gefäßen. Abszisse: Dosis in $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht Ordinate: Änderung des Perfusionsdrucks in Prozent des Ausgangswerts

Kapillärer Filtrationskoeffizient (CFC): Vor der ersten DHE-Infusion wurden die CFC-Kontrollen gemessen. Nach den Applikationen von 20, 70 und 170 μg DHE / kg i.v. wurden die CFC-Bestimmungen wiederholt. In den meisten Versuchen wurden mehrere Kontroll- und DHE-Werte gemessen und aus den Einzelwerten der Mittelwert zu jeder Applikation gebildet. Die Kontrollwerte vor DHE wurden mit den Meßwerten nach den DHE-Infusionen verglichen. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Kontrollen und den Werten des CFC nach DHE (s. Abb.10). In den genannten Dosen beeinflusste DHE die Summe der perfundierten Kapillaren und die Wasserpermeabilität der Kapillarwand nicht.

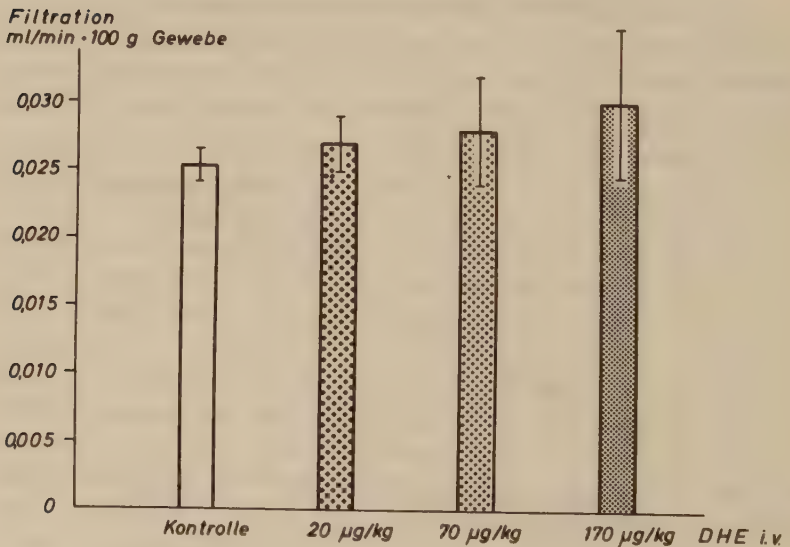


Abb.10 Kapillärer Filtrationskoeffizient (CFC); die Werte wurden vor (Kontrolle) und nach drei aufeinanderfolgenden Infusionen von DHE bestimmt; Mittelwerte von 8 Tieren

Sechs weiteren Tieren mit denervierter Extremität wurden 190 μg DHE / kg i.v. als Einzeldosis infundiert. Das Venenvolumen, der Perfusionsdruck, der Blutdruck und die Pulsfrequenz wurden gemessen.

Venenvolumen: Druck-Volumen-Kurven wurden vor und nach der DHE-Infusion bestimmt. Eine Kurve bestand aus 4 Punkten in den Druckbereichen 6 - 10, 11 - 15, 16 - 20 und 21 - 26 mm Hg. In einem der 6 Versuche zeigte sich keine Venenkonstriktion. In den 5 anderen Versuchen waren die Druck-Volumen-Kurven durch DHE nach kleineren Venenvolumina verschoben. Die Abnahme der Venenvolumina durch DHE betrug im Mittel $12\% \pm 2$ der entsprechenden Kontrollen.

Perfusionsdruck: Bei diesen Tieren betrug der Ausgangswert vor der DHE-Infusion 76 ± 9 mm Hg. Der Perfusionsdruck stieg in jedem dieser Versuche an und erreichte nach 25 Minuten im Mittel 93 ± 13 mm Hg. Das entspricht einem mittleren Anstieg des Perfusionsdrucks von $30\% \pm 9$ des Ausgangswertes. Die Konstriktion der Arterien und Venen unter 190 μg DHE / kg ließ sich statistisch sichern.

INNERVIERTE EXTREMITÄT

Bei 6 Tieren wurdender Nervus femoralis und der Nervus ischiadicus während der Präparation geschont. Es sollte untersucht werden, welchen Einfluß DHE bei erhaltener Innervation auf Arterien und Venen gewann.

DHE wurde i.v. infundiert. In den einzelnen Versuchen wurden zuerst 10 μg / kg, dann 20 μg / kg und 100 μg / kg gegeben. Gemessen wurden der Verlauf des Perfusionsdrucks und des Blutdrucks, die Pulsfrequenz, das Venenvolumen und der postkapilläre Widerstand.

Venenvolumen: Die Venenvolumina wurden bei zwei verschiedenen venösen Ausflußdrucken vor und nach DHE bestimmt. Der eine venöse Ausflußdruck lag bei 10 mm Hg, der andere bei 15 mm Hg.

Die Venenvolumina vor und nach 10 μg DHE / kg i.v. waren in diesen Versuchen gleich. Nach der ersten Dosis zeigte sich keine Tonisierung der Venen.

Nach 30 μg DHE / kg waren die Druck-Volumen-Kurven in 5 von 6 Versuchen nach kleineren Volumina gegenüber den Kontrollen verschoben. Die mittlere Abnahme des Venenvolumens betrug $5\% \pm 1.2$ der Ausgangsvolumina.

Nach der nächsten DHE-Dosis von 100 μg / kg war das Venenvolumen nur in 2 Versuchen kleiner als die entsprechenden Kontrollvolumina. In diesen beiden Versuchen betrug die mittlere Abnahme des Venenvolumens $9\% \pm 1.7$ der Ausgangsvolumina. In beiden Versuchen zeigte sich bereits nach der ersten DHE-Infusion eine Tonisierung der Venen.

Bei 3 Versuchen waren die Venenvolumina nach der letzten DHE-Infusion ebenso groß wie die Kontrollen vor DHE. In einem Versuch waren die Venenvolumina um 5.6% größer als die Kontrollen. - In einem Versuch, in dem sich nach der dritten DHE-Infusion keine Verschiebung der Druck-Volumen-Kurve gezeigt hatte, wurde DHE anschließend intraarteriell infundiert. Nach der Dauerinfusion von 4 μg DHE / min x 100 g Gewebe, Summe 200 μg DHE / kg, betrug die Zunahme des Venenvolumens 7% der Kontrolle, nach der Dauerinfusion von 8 μg DHE / min x 100 g Gewebe, Summe 273 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 13%. Die intraarterielle Dauerinfusion von DHE dilatierte die Venen in diesem Versuch.

Postkapillärer Widerstand: In vier der Versuche wurde der postkapilläre Widerstand vor und nach den einzelnen DHE-Infusionen bestimmt. Der postkapilläre Widerstand änderte sich nicht.

Perfusionsdruck: Während der einzelnen DHE-Infusionen von 10, 20 und 100 μg / kg i.v. stieg der Perfusionsdruck der innervierten Extremität nur um wenige mm Hg an (s. Tab.2). Um die steigenden DHE-Konzentrationen im Versuchstier nach wiederholten Applikationen zu berücksichtigen, haben wir den mittleren Perfusionsdruckanstieg in Delta % des Ausgangswertes vor der ersten DHE-Infusion berechnet. Nach der ersten Infusion betrug der Druckanstieg $4\% \pm 9$, nach der zweiten $8.5\% \pm 7$ und nach der letzten $24\% \pm 16$. Diese geringe Änderung des Perfusionsdrucks ließ sich statistisch nicht sichern (s. Abb.9).

DENERVIERTE UND INNERVIERTE EXTREMITÄT DESSELBEN TIERES

In zwei Versuchen wurden die rechte und die linke Hinterextremität des Versuchstieres präpariert und perfundiert. Beide Extremitäten wurden mit derselben Stärke mit Blut perfundiert. Die versorgenden Nerven der einen Extremität wurden durchgeschnitten, die der anderen geschont. DHE wurde intravenös infundiert. Es sollte die Wirkung von DHE auf die innervierte und die denervierte Extremität desselben Tieres beobachtet werden.

In einem Versuch wurden 500 µg DHE / kg intravenös infundiert. Der Perfusionsdruck der innervierten Extremität fiel von 165 mm Hg auf 55 mm Hg ab. Dagegen stieg der Perfusionsdruck der denervierten Extremität von 125 mm Hg auf 150 mm Hg an (s. Abb.11).

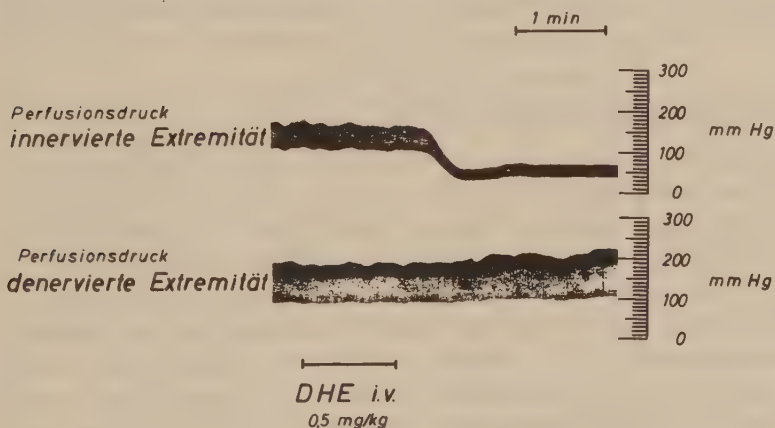


Abb.11 Originalregistrierung: Verhalten des Perfusionsdrucks der innervierten und der denervierten Extremität desselben Tieres nach DHE i.v.

Im anderen Versuch wurden 40 μg DHE / kg i.v. gegeben. Der Perfusionsdruck des innervierten Beines fiel von 135 mm Hg auf 120 mm Hg ab und kehrte nach 10 Minuten wieder auf den Ausgangswert zurück. Der Perfusionsdruck der denervierten Extremität stieg dagegen von 100 auf 125 mm Hg in derselben Zeit an.

In diesem Versuch wurde auch das intravasale Volumen bestimmt. Während die Auslaufvolumina des innervierten Beines vor und nach der DHE-Infusion gleich groß waren, war die Druck-Volumen-Kurve des denervierten Beines nach kleineren Venenvolumina im Sinn einer Venenkonstriktion verschoben. - Die Untersuchung an den Hinterläufen desselben Tieres vermeiden den Einfluß der unterschiedlichen Empfindlichkeit verschiedener Versuchstiere. Nach intravenöser Applikation flutete DHE bei gleicher Perfusion in beiden Extremitäten gleichzeitig an. DHE beeinflusste die innervierte Extremität anders als die denervierte. Es dilatierte die innervierten und verengte die denervierten Gefäße.

MIT RESERPIN VORBEHANDELTE TIERE

In einer weiteren Gruppe von Versuchen suchten wir den Einfluß endogener Katecholamine auf die Wirkung von DHE auszuschalten. Dazu wurden 3 Versuchstiere 48 und 24 Stunden vor Versuchsbeginn mit 0.5 mg Reserpin / kg i.m. vorbehandelt. Mit dieser Dosis und nach dieser Zeit ist mit einer nahezu vollständigen Entleerung der Katecholaminspeicher zu rechnen (Trendelenburg, 1963). Während der Versuche wurden 20, 50 und 100 μg DHE pro kg intravenös infundiert. Es wurden das Venenvolumen, der Perfusionsdruck, der CFC, der Blutdruck und die Pulsfrequenz gemessen. Im Anschluß an die Reaktionen nach intravenöser Gabe von DHE wurde eine Druck-Volumen-Kurve während intraarterieller Dauerinfusion von 4 μg DHE / min x 100 g Gewebe aufgezeichnet.

Venenvolumen: Die Venenvolumina wurden bei venösen Ausflußdrucken von 7 - 25 mm Hg vor und nach den einzelnen-DHE-Infusionen gemessen. DHE tonisierte in allen 3 Versuchen die Venen. 20 μg DHE / kg i.v. führten zu einer mittleren Abnahme des Venenvolumens von $9\% \pm 0.3$, die Infusion von 50 μg / kg verstärkte die Venenkonstriktion auf $20\% \pm 2.5$ und die nachfolgende Infusion auf $24\% \pm 0.8$.

Unter der darauf folgenden intraarteriellen Dauerinfusion von DHE wurde eine mittlere Venenkonstriktion von $28\% \pm 2.5$ gemessen (s. Abb.12).

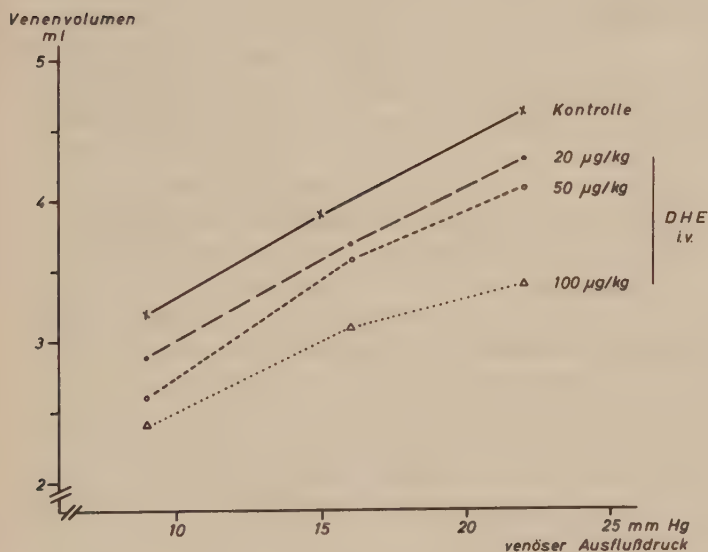


Abb.12 Druck-Volumen-Kurven eines Tieres, das mit Reserpin vorbehandelt wurde. Es wurden erst 20, dann 50 und 100 μg DHE / kg intravenös infundiert.

Perfusionsdruck: Der Perfusionsdruck stieg unter jeder der aufeinanderfolgenden DHE-Infusionen an. Der Anstieg setzte nach etwa 3 Minuten ein und war nach 10 Minuten abgeschlossen. Die Werte sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

DHE		PERFUSIONSDRUCK					
Kum.Dosen	Ausgangswert	S_E	nach 15 min	S_E	Delta	S_E	n
20 μ g/kg	68	4	100	10	31	10	3
70 μ g/kg	100	12	140	6	40	8	3
170 μ g/kg	140	23	183	3	30	10	3
BLUTDRUCK							
20 μ g/kg	90	4	112	13	22	9	3
70 μ g/kg	102	13	145	28	43	15	3
170 μ g/kg	115	23	138	32	23	9	3

Tabelle 3 Wirkung von DHE auf den Perfusionsdruck und den Blutdruck von drei mit Reserpin vorbehandelten Tieren.

Kapillärer Filtrationskoeffizient: Vor und nach den einzelnen DHE-Infusionen wurde der CFC bestimmt. In den 3 Versuchen zeigte sich keine Tendenz einer Zu- oder Abnahme der Werte unter DHE. Der Tonus der präkapillären Sphinkteren und die Permeabilität durch die Kapillarwand blieben von den genannten DHE-Dosen unbeeinflusst.

BLUTDRUCK UND PULSFREQUENZ

a: Tiere mit innerviertem und mit denerviertem Hinterlauf

Da sich Blutdruck und Pulsfrequenz in diesen beiden Gruppen von Versuchen nicht unterschieden, wurden die Ergebnisse zusammengefaßt.

Blutdruck: Bei den Versuchen, in denen steigende Dosen von DHE gegeben wurden, änderte sich der Blutdruck nach den ersten beiden Applikationen ($10 - 50 \mu\text{g} / \text{kg i.v.}$) nicht. Nach der dritten Applikation von $100 \mu\text{g} / \text{kg i.v.}$ fiel der Blutdruck im Mittel von $131 \pm 8 \text{ mm Hg}$ auf $116 \pm 8 \text{ mm Hg}$ ab. Dies entspricht einem mittleren Blutdruckabfall von $10\% \pm 3$ des Ausgangswertes.

Unter der Dosis von $190 \mu\text{g} / \text{kg i.v.}$ stieg der Blutdruck in 4 Versuchen im Mittel von 133 mm Hg auf 157 mm Hg an. In einem Versuch blieb der Blutdruck gleich, in einem fiel er von 135 mm Hg auf 60 mm Hg ab. Nimmt man alle 6 Versuche zusammen, so läßt sich eine Wirkung von DHE statistisch nicht sichern. Trotzdem wird man den 4 Versuchen, in denen ein Anstieg des Blutdrucks unter DHE zu verzeichnen war, eine Wirkung des Pharmakons diskutieren müssen, zumal im Versuchsverlauf eher mit einem Abfall des Blutdrucks der narkotisierten Katze zu rechnen ist.

Pulsfrequenz: In den Versuchen, in denen steigende Dosen von DHE i.v. infundiert wurden, wurde die Pulsfrequenz bei sieben Versuchen gemessen. Unter dem Einfluß von 20 und $70 \mu\text{g DHE} / \text{kg i.v.}$ zeigte sich keine Änderung der Pulsfrequenz. Nach Infusion von $100 \mu\text{g DHE} / \text{kg i.v.}$ nahm die Pulsfrequenz im Mittel von $210 \pm 14 \text{ Pulse / min}$ auf $181 \pm 20 \text{ Pulse / min}$ ab. Nach $190 \mu\text{g DHE} / \text{kg i.v.}$ als Erstapplikation nahm die Pulsfrequenz in jedem Versuch ab. Im Mittel fiel die Pulsfrequenz von $217 \pm 24 \text{ Pulse / min}$ auf $183 \pm 22 \text{ Pulse / min}$ ab. Die Abnahme der Pulsfrequenz ließ sich statistisch sichern.

b. Mit Reserpin vorbehandelte Tiere

Blutdruck: Die Werte des Blutdrucks vor und nach DHE der reserpinisierten Tiere sind der Tabelle 3 zu entnehmen. Unter den DHE-Infusionen stieg der Blutdruck an und fiel nach Erreichen des Maximums langsam wieder ab, blieb aber insgesamt über dem Ausgangswert des Versuchsbeginns.

Pulsfrequenz: Die Pulsfrequenz der reserpinisierten Tiere war zu Versuchsbeginn mit 100 - 140 Pulse / min niedriger als die der nicht reserpinisierten Tiere. Unter den einzelnen DHE-Infusionen nahm die Pulsfrequenz vorübergehend noch weiter um 10 - 20 Pulse / min ab.

VERGLEICH DER WIRKUNGSSTÄRKE VON DHE AN ARTERIEN UND VENEN

Um die unterschiedliche Wirkung von DHE an Venen und Arterien kennenzulernen, bot sich der Vergleich mit der Wirkung einer bekannten Substanz an. Wir haben die Wirkung von DHE mit der Wirkung von Noradrenalin auf die Widerstandsgefäße und die Venen verglichen. Dazu wurde eine Noradrenalin-Dosis gewählt, die die Venen etwa gleich stark konstringierte wie die intraarterielle Infusion von DHE (s. Tab.4).

Dieser Vergleich zeigte, daß DHE schwächer auf die Widerstandsgefäße wirkte als Noradrenalin, bei gleicher Wirkung auf die glatte Muskulatur der Venen.

i.a. Infusion	Abnahme des Venenvolumens in %	Zunahme des Perfusionsdrucks in %	n Tiere
Noradrenalin 0.1 µg / min x 100 g Gewebe	- 14 ± 2.8	+ 90 ± 17	7
DHE 4.0 µg / min x 100 g Gewebe	- 15 ± 1.5	+ 30 ± 7	10

Tabelle 4 Vergleich der Wirkung von DHE und Noradrenalin auf Arterien und Venen der denervierten Extremität

ADRENOLYTISCHE WIRKUNG VON DHE

Die adrenolytische Wirkung von DHE wurde an seinem Einfluß auf die Wirkung von Noradrenalin an Arterien und Venen untersucht. Es wurden 1 µg Noradrenalin / min x 100 g Gewebe, "große Dosis", und 0.1 µg Noradrenalin / min x 100 g Gewebe, "kleine Dosis", jeweils 90 Sekunden lang infundiert. Wurde während eines Versuches dieselbe Noradrenalinosis wiederholt verabreicht, so wirkte sie sich jeweils gleich stark aus. Die Stärke der Wirkung dieser Noradrenalinosen geht aus den Tabellen 5 bis 8 hervor (siehe "Kontrolle"). - Die Tonisierung der Gefäße unter der ersten Noradrenalinapplikation eines Versuchs wurde mit der Wirkung von Noradrenalin nach den einzelnen DHE-Infusionen verglichen. Es wurden dazu erst 20, dann 50 und 100 µg DHE / kg i.v. infundiert. Bei der Dosisangabe von DHE in den Tabellen 5 bis 8 wurden die kumulativen Dosen angegeben.

Arterien

DHE i.v. kum.Dosen µg / kg	Ausgangswert mm Hg	Wert unter Noradrenalin mm Hg	Delta Anstieg mm Hg	Anstieg in Prozent %
Kontrolle	72 ± 4	200 ± 11	128 ± 12	100
20	95 ± 4	208 ± 10	114 ± 12	88 ± 4
70	134 ± 16	182 ± 16	48 ± 8	43 ± 8
170	133 ± 20	173 ± 19	40 ± 12	35 ± 7

Tabelle 5 Hemmung des Perfusionsdruckanstiegs von Noradrenalin (1.0 µg / 100 g Gewebe) durch 3 aufeinanderfolgende DHE-Infusionen; Mittelwerte von 9 Tieren, ± S_E

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, hemmten 20 µg DHE / kg die Wirkung der großen Dosis von Noradrenalin noch nicht. Der Perfusionsdruck stieg ebenso hoch wie vor dieser DHE-Infusion. Dagegen hemmten 70 und 170 µg DHE / kg die tonisierende Wirkung der großen Dosis von Noradrenalin signifikant.

DHE i.v. kum.Dosen $\mu\text{g/kg}$	Ausgangswert mm Hg	Wert unter Noradrenalin mm Hg	Delta Anstieg mm Hg	Anstieg in Prozent %
Kontrolle	64 ± 8	113 ± 9	49 ± 11	100
20	85 ± 4	134 ± 9	49 ± 9	107 ± 15
70	114 ± 16	142 ± 18	28 ± 10	52 ± 16
170	139 ± 26	146 ± 26	7 ± 8	20 ± 7

Tabelle 6 Hemmung des Perfusionsdruckanstiegs von Noradrenalin ($0.1 \mu\text{g} / 100 \text{ g}$ Gewebe i.a.) durch 3 aufeinanderfolgende DHE-Infusionen; Mittelwerte von 5 Tieren, $\pm S_E$

Die tonisierende Wirkung der kleineren Noradrenalinosis wurde von $20 \mu\text{g DHE} / \text{kg i.v.}$ nicht gehemmt. Nach den folgenden DHE-Infusionen war die Tonisierung der Arterien durch die kleine Dosis von Noradrenalin deutlich abgeschwächt (Tab.6).

Venen

Zur Untersuchung der sympatholytischen Wirkung von DHE wurde die Venentonisierung durch Noradrenalin vor den DHE-Infusionen mit der Tonisierung nach den DHE-Infusionen verglichen.

$0.1 \mu\text{g Noradrenalin} / 100 \text{ g Gewebe i.a.}$, "kleine Dosis", verminderte das Venenvolumen um $14\% \pm 2.9$, $1.0 \mu\text{g Noradrenalin} / 100 \text{ g Gewebe i.a.}$, "große Dosis", um $27\% \pm 3.4$.

DHE i.v. kum.Dosen $\mu\text{g/kg}$	Venenvolumen Ausgangswert ml	Venenvolumen unt.Noradren. ml	Venenvol. Delta ml	Prozent der Kontrolle
Kontrolle	2.61 ± 0.15	1.76 ± 0.20	0.90 ± 0.10	100
20	2.41 ± 0.16	1.92 ± 0.15	0.48 ± 0.05	57 ± 7
70	2.42 ± 0.17	2.11 ± 0.17	0.31 ± 0.09	35 ± 10
170	2.28 ± 0.18	2.00 ± 0.19	0.26 ± 0.07	29 ± 7

Tabelle 7 Hemmung der venentonisierenden Wirkung von Noradrenalin ($1.0 \mu\text{g} / 100 \text{ g Gewebe i.v.}$) durch aufeinanderfolgende DHE-Infusionen, Mittelwerte von 8 Tieren, $\pm S_E$

Wie Tabelle 7 zeigt, verminderte die große Dosis von Noradrenalin das Venenvolumen nach 20 μg DHE / kg i.v. nur noch halb so stark wie davor. Allerdings hatte die Eigenwirkung von DHE das Ausgangsvolumen bereits etwas verkleinert. Die weiteren DHE-Infusionen (70 und 170 μg / kg i.v.) hemmten die Noradrenalinwirkung signifikant.

DHE i.v. kum.Dosen $\mu\text{g}/\text{kg}$	Venenvolumen Ausgangswert ml	Venenvolumen unt.Noradren. ml	Venenvolumen Delta ml
Kontrolle	2.65 ± 0.15	2.18 ± 0.18	- 0.38 ± 0.07
20	2.30 ± 0.10	2.30 ± 0.08	0.00 ± 0.30
70	2.32 ± 0.10	2.26 ± 0.09	- 0.06 ± 0.04
170	2.05 ± 0.06	2.10 ± 0.03	+ 0.05 ± 0.04

Tabelle 8 Hemmung der venentonisierenden Wirkung von Noradrenalin (0.1 μg / 100 g Gewebe i.a.) durch aufeinanderfolgende DHE-Infusionen; Mittelwerte von 5 Tieren, $\pm S_E$

Tabelle 8 zeigt, daß bereits 20 μg DHE / kg i.v. die Venentonisierung der kleinen Dosis von Noradrenalin vollständig hemmten.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

DHE wird bei der Behandlung von orthostatischen und hypotonen Fehlsteuerungen des Kreislaufs eingesetzt. Dabei soll DHE den Tonus der peripheren Venen erhöhen und dadurch das Versacken des Blutes in den Venen der abhängigen Körperteile verhindern. Der Nachweis dieser tonisierenden Wirkung von DHE wird durch die gleichzeitige adrenolytische Wirkung erschwert. Die Größe der adrenolytischen Wirkung ist von der Konzentration der endogenen Katecholamine am Receptor der Gefäßmuskulatur abhängig und diese wiederum von der Aktivität der Nervenfasern des sympathischen Nervensystems. Um den Einfluß akuter Änderungen der Aktivität des sympathischen Nervensystems auf die Messung der Wirkung von DHE zu vermeiden, wurden die meisten Untersuchungen am akut denervierten Hinterlauf durchgeführt.

Lokale Applikation von DHE

Die für die Therapie geforderte tonisierende Wirkung von DHE konnte am denervierten Hinterlauf nachgewiesen werden. Unter lokaler Dauerinfusion ($4 \mu\text{g}$ DHE / 100 g Gewebe) nahm das Venenvolumen um $16\% \pm 2.7$ ab. Diese Venentonisierung konnte durch eine DHE-Infusion mit doppelter Anflutstärke nicht weiter gesteigert werden. - Zugleich mit den Venen tonisierte DHE die Arterien. Auch an den Arterien konnte die mittlere Tonuszunahme von $30\% \pm 7$ des Ausgangswertes durch höhere DHE-Infusionen nicht weiter gesteigert werden. - Diese Ergebnisse zeigten, daß DHE den Tonus der Gefäße des denervierten Hinterlaufs im angegebenen Ausmaß zu steigern vermochte, eine weitere Tonuszunahme durch Steigerung der Dosis nicht möglich war.

Noradrenalin hingegen kontrahierte die Venen bei lokaler Dauerinfusion bis zu 60% des Ausgangsvolumens. Verglichen damit, zeigte DHE eine Venenkonstriktion von etwa einem Drittel der Venenkonstriktion durch Noradrenalin.

Verglichen mit Noradrenalin (100%), fand Müller-Schweinitzer (1973) eine maximale Konstriktion durch DHE von 30% an der isolierten V. saphena, von 16% und 10% an der isolierten V. femoralis und saphena von Hunden.

Vergleich der Wirkungsstärke von DHE an Arterien und Venen

Um die Stärke der Tonisierung von DHE an Arterien und Venen zueinander in Beziehung setzen zu können, wurde DHE mit einer Noradrenalininfusion verglichen, die zur gleichen Venen-tonisierung wie die interarteriellen DHE-Infusionen führte (Tabelle 4). Dabei zeigte sich, daß DHE bei gleicher Tonus-erhöhung der Venen wie Noradrenalin die Arterien wesentlich schwächer tonisierte.

Mellander (1970) beobachtete bei Untersuchungen an Menschen und Katzen ebenfalls, daß DHE die Venen relativ stärker konstringierte als die Arterien.

Die Wirkung von DHE folgte damit nicht der Verteilung der α -Rezeptoren der peripheren Arterien und Venen. Dies macht es wahrscheinlich, daß die Erregung der α -Rezeptoren nicht allein für die intrinsic activity verantwortlich ist. Für einen zusätzlichen Wirkungsmechanismus spricht auch die Beobachtung, daß die Konstriktion von DHE an der isolierten V.saphena von Hunden nur zu ca.30% von Phentolamin und Dibenzylin blockiert werden konnte (Müller-Schweinitzer, 1973).

Die Wirkungen von DHE und Noradrenalin unterschieden sich auch in der Geschwindigkeit des Wirkungseintritts und der Wirkungsdauer. Noradrenalin erhöhte unmittelbar nach Infusionsbeginn den Tonus der Arteriolen und der Venen; die Reaktion war wenige Minuten nach Infusionsende wieder abgeklungen. Dagegen stieg der Gefäßtonus unter DHE nur allmählich in einem Zeitraum von etwa 10 Minuten an; in manchen Fällen begann die Reaktion mit einer Dilatation, die dann in eine Konstriktion überging. Nach Infusionsende blieb der neue Tonus der Arterien und Venen erhöht.

Mellander (1970) machte ähnliche Angaben zum Wirkungseintritt von DHE nach Untersuchungen am Menschen und an Katzen.

Wirksame DHE-Konzentration bei wiederholten Infusionen während des Versuches

Bei den Versuchen mit intravenöser Anwendung wurden drei Dosen von DHE hintereinander infundiert. Von der ersten bis zur letzten Applikation vergingen maximal zwei Stunden. Es erhebt sich die Frage, ob die Dosen addiert werden dürfen. Dies ist abhängig von der Elimination der Substanz DHE.

Über die Elimination von DHE liegen keine genauen Angaben vor. Rothlin (1947) weist auf die Schwierigkeiten bei der Untersuchung dieser Frage hin. Nach seinen Angaben ist DHE nach intravenösen Infusionen nach etwa 5 Minuten fast vollständig aus dem Blut verschwunden, wird aber von der Niere kaum ausgeschieden. Die Beschreibung der DHE-Konzentrationen in verschiedenen Organen geben auch keinen Aufschluß über die Verweildauer und die Wirkzeit von DHE am Receptor der glatten Muskulatur der Gefäße.

Von Versuchen mit Hunden wird berichtet, daß sich die hemmende Wirkung von DHE auf den Blutdruckanstieg unter Adrenalin und Noradrenalin mindestens 4 Stunden lang nahezu unverändert nachweisen ließ (Salzmann und Pacha, 1968). - Bei der Katze war die Hemmung von DHE auf einen Blutdruckanstieg durch Noradrenalin nach 2 Stunden schon ziemlich abgeklungen (Kaul und Grewal, 1970).

In eigenen Versuchen war die konstriktorische Wirkung von Noradrenalin und Adrenalin auf die **Arterien**. nach intraarterieller Dauerinfusion von 300 - 400 µg DHE noch eine Stunde später vollständig gehemmt.

Zwei Stunden nach einer DHE-Infusion konnte ein durch DHE erhöhter Tonus der Venenwand unverändert nachgewiesen werden.

Die angeführten Ergebnisse lassen keine genaue Aussage über die Wirkungsdauer von DHE zu; sie weisen jedoch darauf hin, daß die Wirkung von DHE länger als 2 Stunden anhält. Wir haben deshalb bei den Dosisangaben der aufeinanderfolgenden DHE-Infusionen die DHE-Dosen addiert und die Wirkung auf den Ausgangswert vor der ersten DHE-Infusion bezogen.

Dieses Vorgehen setzt voraus, daß die gemessenen Parameter während des Versuches konstant blieben, ihre Änderung als Wirkung des Pharmakons aufgefaßt werden durfte. Bei den Kontrollversuchen blieben die Venenvolumina während des Versuchsverlaufs konstant (s. Diskussion der Methodik). Demgegenüber stieg der Perfusionsdruck während des Versuches um 5 - 10 mm Hg pro Stunde an. Die auf den Ausgangswert vor der ersten DHE-Appliation bezogenen Änderungen des Perfusionsdrucks sind damit größer, als es der Wirkung der Substanz entspricht.

Wirkung von DHE an den reserpinisierten Tieren und an den Tieren mit denerviertem und mit innerviertem Hinterlauf

An der mit Reserpin vorbehandelten Katze führten DHE-Infusionen von 20 - 170 μg / kg i.v. zu einer ausgeprägten dosisabhängigen Konstriktion der Arterien und Venen.

An der denervierten Extremität konnte nach den gleichen DHE-Dosen ebenfalls eine Konstriktion der Arterien und Venen nachgewiesen werden. Die Venenkonstriktion und besonders der Perfusionsdruckanstieg waren aber insgesamt schwächer als bei den mit Reserpin vorbehandelten Tieren.

Bei den Tieren mit intakter Innervation der Extremität zeigte sich lediglich nach 20 μg DHE / kg i.v. eine schwache Venenkonstriktion. Der Perfusionsdruck stieg unter den einzelnen Infusionen nur um wenige mm Hg an.

Am reserpinisierten Tier waren die Konstriktionen am ausgeprägtesten, an der denervierten Extremität schwächer und an der innervierten Extremität am geringsten.

An der denervierten und der innervierten Extremität desselben Tieres zeigten sich ebenfalls diese Unterschiede.

Folgende Ursachen könnten für die unterschiedliche Wirkung von DHE in diesen 3 Versuchsgruppen verantwortlich sein:

1. Die Unterschiede in der Wirkung beruhten auf der Hemmung der Zentren des sympathischen Nervensystems durch DHE. Dadurch würde die Aktivität des Sympathikus gedämpft, es würden weniger Impulse die Peripherie erreichen und der Tonus der glatten Gefäßmuskulatur abnehmen. Die beobachtete Wirkung von DHE an den peripheren Gefäßen würde vom Verhältnis der Tonusabnahme der Gefäßmuskulatur durch die zentrale Hemmung und der Tonuszunahme durch die intrinsic activity von DHE abhängen.

Mellander (1970) stützte sich zur Erklärung seiner Befunde in erster Linie auf diese Begründung. Er beobachtete an Muskel-, Haut- und Darmpräparaten der Katze eine ausgeprägtere Konstriktion der Gefäßmuskeln an den denervierten Geweben als an den innervierten. Am Muskelpräparat mit intakter Nervenversorgung fand Mellander eine Dilatation der Widerstandsgefäße unter DHE, nach Durchtrennung der sympathischen Nervenfasern dagegen führte DHE zur Konstriktion der Widerstandsgefäße.

Diese Hemmung der Sympathikuskerne dürfte zur unterschiedlichen Gefäßreaktion von DHE in den 3 Versuchsgruppen beitragen, jedoch nicht die einzige Ursache dafür sein.

2. Die unterschiedliche Wirkung von DHE in den einzelnen Versuchsreihen beruhte auf der Hemmung der Katecholamine am Receptor der glatten Muskulatur der peripheren Gefäße. Die gemessene Gefäßreaktion unter DHE würde dann vom wechselnden Verhältnis von der Hemmung der Katecholamine zur Eigenwirkung von DHE an der Gefäßmuskulatur abhängen.

Das mit Reserpin vorbehandelte Tier ist an Katecholaminen verarmt, die Konstriktion der Gefäßmuskulatur steht ganz im Vordergrund.

Bei den Tieren mit denervierter Extremität bestimmen Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark den Tonus der Gefäßmuskulatur. Bei der innervierten Extremität kommen zu den Katecholaminen aus dem NNM die Katecholamine aus den sympathischen Nervenendigungen. DHE hemmt die Wirkung auf die α -Rezeptoren der Katecholamine und bringt ihre β -Wirkung besser zum Tragen. Andererseits konstringiert DHE die Gefäßmuskeln; der gemessene Effekt hängt vom Verhältnis dieser beiden entgegengesetzten Wirkungen ab.

Diese periphere adrenolytische Wirkung von DHE dürfte für die biphasische Reaktion von DHE in einigen Versuchen unter intraarterieller Infusion verantwortlich sein.

Auch die Reaktion des Perfusionsdrucks unter DHE nach wiederholten Infusionen von Noradrenalin könnte mit dieser peripheren adrenolytischen Wirkung von DHE erklärt werden. Die intraarterielle Infusion von DHE führte nach lokaler Noradrenalininfusion zur Dilatation der Widerstandsgefäße. - Für die Abhängigkeit der Wirkung von DHE von der Katecholaminkonzentration sprechen auch die Ergebnisse von Schmitt (1960): an der mit Reserpin vorbehandelten Katze hatte DHE einen pressorischen Effekt auf den Blutdruck; wurde dem Versuchstier vor der DHE-Injektion eine Noradrenalin-Infusion gegeben, so senkte DHE den Blutdruck.

An der innervierten, perfundierten Hinterextremität des Hundes wurden während intraarterieller DHE-Infusion Konstriktion und Dilatation der Widerstandsgefäße beobachtet (Aellig, 1967; Aellig und Berde, 1969). Die Art der Reaktion der Widerstandsgefäße hing von der Höhe des Gefäßtonus ab: niedriger Gefäßtonus führte zur Vasokonstriktion, hoher zur Vasodilatation. Auch diese Ergebnisse könnte man so verstehen, daß bei hohem Gefäßtonus eine höhere Aktivität des sympathischen Nervensystems vorlag als bei geringem Gefäßtonus.

3. Ein weiterer Grund für die unterschiedliche Wirkung in den 3 Versuchsgruppen dürfte der unterschiedliche Basaltonus der Gefäßmuskulatur dieser Tiere sein.

Bei den an Katecholaminen verarmten Tieren ist die Gefäßweite nur vom Grundtonus der glatten Muskulatur bestimmt. Ein konstriktorischer Reiz führt unter diesen Bedingungen zu einer ausgeprägten Verkürzung der glatten Muskulatur, die auch an isolierten Organen beobachtet werden kann. Die Abhängigkeit des Ausmaßes der DHE-Wirkung vom Basaltonus dürfte damit in erster Linie für den ausgeprägten Wirkungsunterschied bei den denervierten und den mit Reserpin vorbehandelten Tieren verantwortlich sein. Wäre lediglich die Hemmung der Aktivität des Sympathikus Ursache dieses Unterschieds in der DHE-Wirkung, so müßte der Tonus in erster Linie von den Katecholaminen des NNM bestimmt werden. Dies würde aber anderen Untersuchungen widersprechen, die den Katecholaminen aus den sympathischen Nervenendigungen an der Gefäßmuskulatur die größere Bedeutung für die Regulation des Gefäßtonus zumessen (Mellander, 1960).

Aktivität des sympathischen Nervensystems der narkotisierten Katze

Wenn die Hemmung endogener Katecholamine bei der unterschiedlichen Wirkung von DHE in diesen 3 Versuchsgruppen entscheidenden Anteil haben soll, so muß die Konzentration der Katecholamine der narkotisierten Katze relativ hoch sein. Um zu sehen, mit welcher Aktivität des sympathischen Nervensystems wir bei der narkotisierten Katze zu rechnen haben, wurden der Blutdruck und die Pulsfrequenz von narkotisierten und wachen Tieren (unveröffentlichte Daten aus dem Physiologischen Institut, München) miteinander verglichen. Der Blutdruck der narkotisierten Tiere war im Mittel um 30 mm Hg höher als der Blutdruck der nicht narkotisierten Tiere. Die Pulsfrequenz der narkotisierten Tiere war ebenfalls um 30 - 40 Pulse / min höher als die der nicht narkotisierten Tiere. Dieser Vergleich zeigte, daß bei den narkotisierten Tieren eine höhere Aktivität des sympathischen Nervensystems und damit eine höhere Konzentration von Katecholaminen zu erwarten war.

Eine Ursache dafür könnte die Chloralosenarkose sein: Vincent und Thompson (1928) beobachteten bei decerebrierten Katzen einen Anstieg des arteriellen Blutdrucks unter dem Einfluß von Chloralose. Sie erklärten diesen Blutdruckanstieg mit der Freisetzung von Katecholaminen durch Chloralose.

Der Blutdruck unter Chloralosenarkose war höher als unter der Narkose durch Pentobarbital, Äther und Barbital. Der Carotis-Sinus-Reflex war unter Chloralosenarkose wesentlich ausgeprägter als unter anderen Narkosemitteln (Brown und Hilton, 1956).

Bass und Buckley (1966) beschreiben einen erhöhten Blutdruck und eine erhöhte Pulsfrequenz an Hunden, die mit Chloralose anästhesiert wurden. Aus dem Verlauf des Blutdrucks während des Narkose schließen sie, daß die Wirkung von Chloralose auf den Blutdruck durch Katecholamine hervorgerufen wird.

Charney et al. (1970) registrierten unter Chloralose eine Zunahme der Pulsfrequenz und des Herzminutenvolumens. Aus Versuchen an katecholaminarmen Hunden, die diesen Effekt von Chloralose nicht zeigten, schlossen sie, daß diese Wirkung von Chloralose an das Vorhandensein von Katecholaminen gebunden ist.

Neben der Chloralose könnten auch die Präparation und die Versuchsanordnung mit für den erhöhten sympathischen Tonus verantwortlich sein.

Postkapillärer Widerstand und kapillärer Filtrationskoeffizient

Von einer Substanz, die besonders auf die glatten Muskeln der Venen wirkt, ist es wichtig zu wissen, ob mit der Venenkonstriktion eine Zunahme des postkapillären Widerstandes einhergeht und dadurch das Verhältnis von prä- zu postkapillärem Widerstand verändert wird (Pappenheimer, 1948, Mellander, 1960). -

Abgesehen von einem Versuch mit intraarterieller Dauerinfusion von DHE haben wir weder bei den Versuchen mit innervierter noch bei denen mit denervierter Extremität eine Zunahme des postkapillären Widerstandes gemessen. Die Venenkonstriktion von DHE hatte somit keinen mit unserer Methode meßbaren Einfluß auf den postkapillären Widerstand. Eine Erhöhung des mittleren Kapillardrucks und damit das Entstehen eines Ödems durch DHE ist nicht zu erwarten. Diese Aussage wird auch durch die Beobachtung gestützt, daß kein Nettofluß durch die Kapillarwand zu beobachten war, das heißt, daß der isovolumetrische Zustand der Extremität durch die Reaktion nicht gestört wurde.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden von Mellander (1970) überein, der in Versuchen an Hand und Wade von Menschen fand, daß das Verhältnis von prä- zu postkapillärem Widerstand unter DHE gleich blieb oder bei ausgeprägter Konstriktion der Widerstandsgefäße größer wurde.

Auch die Anzahl der gerade durchströmten Kapillaren, bestimmt durch den Tonus der präkapillaren Sphinkteren, änderte sich unter dem Einfluß von DHE nicht. Diese Beobachtung konnte auch von Mellander (1970) und Stürmer (1971 und 1972) gemacht werden.

Blutdruck

Mit der Untersuchung der peripheren Stellgrößen des Kreislaufs, des peripheren Widerstands und des Venenvolumens, haben wir auch die Beobachtung der Regelgröße Blutdruck verbunden; denn mit der Zunahme des peripheren Widerstands und der Vergrößerung des Blutangebots an das Herz durch Venenkonstriktion könnte ein Ansteigen des Blutdrucks verbunden sein. - Für das reserpinisierte Tier trat diese Möglichkeit ein. Mit der Venenkonstriktion und der Zunahme des peripheren Widerstandes war ein Anstieg des Blutdrucks verbunden. Nach Vorbehandlung mit Reserpin konnte Schmitt (1960) ebenfalls diese blutdrucksteigernde Wirkung von DHE an Hunden, Katzen und Affen beobachten.

Da in den mit Reserpin vorbehandelten Tieren der adreno-lytische Effekt von DHE nicht wirksam werden kann, ist es verständlich, daß der Blutdruck anstieg. Bei den nicht reserpinisierten Tieren kann sich die zentrale Dämpfung der Kreislaufregulation auswirken (Rothlin, 1946; Krause, 1971). Die Aktivität des Sympathikus soll durch DHE vermindert (de Bonnevaux et al., 1966), die des Parasympathikus verstärkt werden (Rothlin, 1946).

Bei diesen Wirkungen auf die Zentren der Kreislaufregulation, bei der adrenolytischen Komponente von DHE in der Peripherie und bei der konstriktorischen Wirkung auf die Muskulatur der Gefäße ist zu erwarten, daß die Substanz an narkotisierten Tieren Blutdruckanstieg und Blutdruckabfall bewirken kann. Die Blutdruckreaktion wird davon abhängig sein, ob hemmende oder fördernde Effekte überwiegen:

Von narkotisierten Katzen, Kaninchen und Hunden wird berichtet, daß DHE meist zu einem Blutdruckabfall führte (Rothlin, 1944, 1946). Nach Blockade der Medulla oblongata und sympathischer Efferenzen wandelte sich der Blutdruckabfall unter DHE in einen Blutdruckanstieg (Konzett und Rothlin, 1953).

Ein schwacher Blutdruckanstieg nach DHE i.v. wurde bei narkotisierten Hunden beobachtet (Schmitt und Laubie, 1971, de Bonnevaux, 1959).

Bei 15 von 16 Versuchspersonen führte DHE zu einer Zunahme des mittleren Blutdrucks von 9 mm Hg (Mellander, 1970). - In unseren Versuchen haben wir bei den nicht vorbehandelten Tieren einen deutlichen Blutdruckanstieg nur bei 4 Katzen gesehen, die 190 µg / kg DHE i.v. erhalten hatten. Bei den zwei anderen Tieren, die die gleiche DHE-Infusion bekommen hatten, blieb der Blutdruck einmal konstant und fiel einmal ab. - Bei den kleineren DHE-Dosen von 20 und 70 µg / kg i.v. zeigte sich keine Änderung des Blutdrucks. Dagegen fiel der Blutdruck bei den Tieren, die steigende Dosen von DHE erhielten, mit der letzten Dosis von 170 µg / kg i.v. in den meisten Versuchen ab.

Dieser Blutdruckabfall ist sicher nicht der verwendeten Dosis von DHE allein zuzuschreiben, sondern hängt mit dem Zustand der narkotisierten Katze bei fortgeschrittenem Versuch zusammen, denn 190 $\mu\text{g} / \text{kg}$ i.v. als Erstapplikation ließen den Blutdruck wiederholt ansteigen.

DHE wurde in unseren Versuchen immer langsam infundiert; in einigen Vorversuchen wurde die Substanz auch schnell i.v. injiziert. Solche Injektionen mit größeren Dosen ($> 100 \mu\text{g} / \text{kg}$) führten zu schnellem Blutdruckabfall, der mit dem Tod des Versuchstieres enden konnte. Diesen Blutdruckabfall wird man mit den hohen Konzentrationen von DHE im ZNS erklären können, die dort zu Hemmung der Kreislaufzentren führen.

Pulsfrequenz

Die unter DHE beobachtete Bradykardie wird von Rothlin (1946) mit der Reizung von Vaguskerne durch die Substanz erklärt. An narkotisierten Hunden senkten 100 $\mu\text{g} / \text{kg}$ DHE i.v. die Pulsfrequenz (Schmitt, Laubie et al., 1971). Von 16 Versuchspersonen antwortete etwa die Hälfte mit einer Zunahme und die Hälfte mit einer Abnahme der Pulsfrequenz (Mellander, 1970).

Bei den narkotisierten Katzen in unseren Versuchen war am ehesten eine Abnahme der Pulsfrequenz zu messen, wenn dem Tier sofort eine hohe DHE-Dosis (190 $\mu\text{g} / \text{kg}$ i.v.) appliziert wurde. Bei den kleineren DHE-Dosen waren die Änderungen der Pulsfrequenz nur geringfügig.

Bei den mit Reserpin vorbehandelten Tieren zeigte sich trotz schon bestehender Bradykardie fast mit jeder DHE-Infusion eine weitere Verlangsamung der Pulsfrequenz. Da eine Hemmung von Katecholaminen dafür nicht verantwortlich sein kann und da DHE am isolierten Herz-Lungen-Präparat keinen direkten negativ chronotropen Effekt zeigte, dürfen unsere Ergebnisse die These stützen, daß eine direkte Reizung der Vaguskerne der Grund für die Abnahme der Pulsfrequenz ist (Rothlin, 1946).

Blockade der Wirkung von Noradrenalin an Arterien und Venen durch DHE

Mit der Hydrierung von Ergotamin war eine Substanz entstanden, die eine mit der Muttersubstanz vergleichbare adrenolytische Wirkung behalten hatte, aber die Gefäßmuskeln weniger konstringierte. So fand die adrenolytische Wirkung besondere Aufmerksamkeit, da man hoffte, diese Substanz gegen Bluthochdruck und bei peripheren Durchblutungsstörungen einsetzen zu können.

Um die adrenolytische Komponente aufzuzeigen, wurden an verschiedenen Organen Effekte provoziert, die letztlich auf der Wirkung von Katecholaminen beruhten. Dann suchte man diese Effekte mit DHE zu unterdrücken.

Am isolierten Uterus des Kaninchens, der isolierten Samenblase des Meerschweinchens und am Kaninchendünndarm unterdrückte oder hemmte DHE die Wirkung von Adrenalin. Am Ganztier hemmte DHE die durch Adrenalin erzeugte Hyperglykämie des Kaninchens und die Blutdruckerhöhung der narkotisierten Katze (Rothlin, 1946).

An Ratten ließ sich der Blutdruckanstieg nach Noradrenalin von DHE zwischen 0.2 und 1.0 mg / kg i.v. dosisabhängig hemmen (Gross und Stricker, 1950).

Bei Hunden in Chloralosenarkose trat die adrenolytische Wirkung von DHE (0.5 - 0.75 mg / kg i.v.) langsam ein; nach 20 bis 90 Minuten war eine vollständige Adrenalinumkehr erreicht (de Bonnevaux, 1959).

Der Blutdruckanstieg durch Adrenalin (1 µg / kg i.v.) oder durch Abklemmen der Carotiden ließ sich von DHE (0.75 mg / kg i.a.) um 40% bzw. um 60% hemmen (de Bonnevaux, 1966).

Die Noradrenalinwirkung auf den Perfusionsdruck der Hundextremität wurde von 0.2 µg / kg DHE i.a. zu 20% und von 5 µg / kg zu 60% gehemmt (Aellig, 1967).

Die Hemmung der blutdrucksteigernden Katecholaminreaktion durch DHE war ab 0.3 mg / kg i.v. dosisabhängig nachweisbar; die Hemmung bestand während 4 Stunden nahezu unverändert (Salzmann und Pacha, 1968).

Der Perfusionsdruckanstieg unter Noradrenalin (10 - 40 μ g / ml Blut i.a.) beim Hund konnte von DHE (0.2 - 0.5 μ g / kg i.a.) dosisabhängig bis zu 60% gehemmt werden (Aellig und Berde, 1969). Bei Katzen war der Blutdruckanstieg von Noradrenalin (4 μ g / kg i.a.) nach 500 μ g / kg DHE i.v. um etwa 30% abgeschwächt. 5 mg / kg DHE i.v. hemmten den Blutdruckanstieg um maximal 60 - 60 % (Kaul, 1970).

Wir untersuchten die α -blockierende Wirkung von DHE in vivo, um sie mit der gleichzeitigen Blockade an den Widerstandsgefäßen zu vergleichen. Es wurde die Konstriktion der Arterien (Perfusionsdruckanstieg) und der Venen (Änderung des Venenvolumens bei gleichen Venendruck) durch Noradrenalin von DHE in verschiedenen Dosen gehemmt.

Obwohl wir zwei verschiedene Dosen von Noradrenalin gegen 4 DHE-Dosen testeten, können wir die Ergebnisse nur halbquantitativ interpretieren. Diese Einschränkung ergibt sich aus folgenden Gründen:

DHE erwies sich in unseren Versuchen als eine Substanz, die selbst die Widerstandsgefäße und Venen konstringierte. Das führte dazu, daß der Wert des Perfusionsdrucks und des Venenvolumens nach der DHE-Infusion ein anderer war als vorher; der Ausgangswert für die Wirkung des Noradrenalins war damit vor und nach DHE unterschiedlich. Diese Faktoren erschwerten es, die adrenolytische Wirkung des DHE quantitativ zu erfassen. -

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß nach intraarterieller Infusion von 0.2 - 0.4 mg DHE die Konstriktion von Noradrenalin an den Widerstandsgefäßen vollständig gehemmt war. Die vollständige Hemmung dürfte bei i.a.DHE-Infusion bereits mit kleineren Mengen der Substanz zu erreichen sein, da nach 4 μ g DHE / 100g Gewebe i.a. bereits 60% des Perfusionsdruckanstiegs von Noradrenalin durch DHE blockiert waren.

Daß Noradrenalin und Adrenalin die Widerstandsgefäße nach intraarteriellen Dauerinfusionen von DHE dilatieren, läßt sich mit dem Überwiegen der Erregung der α -Rezeptoren durch Katecholamine erklären.

Dementsprechend könnte DHE bei hohem Tonus des Sympathikus auch zu einer Dilatation der Arterien und Venen führen, wenn die konstriktorische Wirkung von DHE kleiner ist als die dilatatorische, hervorgerufen durch Blockade der α -Rezeptoren und Überwiegen der Wirkung der Katecholamine auf die β -Rezeptoren. Damit ließe sich die Dilatation der Venen bei der Versuchsgruppe mit innervierter Extremität erklären.

Nach den intravenösen Infusionen von DHE zeigte sich am Perfusionsdruck mit steigenden DHE-Dosen eine Zunahme der Blockade der Noradrenalinwirkung. Bei der kleineren Testdosis Noradrenalin war die Blockade ausgeprägter als bei der größeren Testdosis. 20 μg DHE / kg i.v. hemmten die Noradrenalinwirkung nicht signifikant, nach 190 μg DHE / kg i.v. war die Blockade am ausgeprägtesten. Die Infusionen von 50 und 100 μg DHE / kg i.v. ordnen sich in der Stärke der Hemmung der Konstriktion durch Noradrenalin zwischen diese DHE-Dosen ein.

Bei den Venen war die Konstriktion durch 0.10 μg Noradrenalin pro 100 g Gewebe bereits von 20 μg DHE / kg i.v. vollständig gehemmt. Die Hemmung der Wirkung von 1.0 μg Noradrenalin pro 100 g Gewebe auf die Venen betrug etwa 40%. Die größeren DHE-Dosen hemmten die Wirkung von 1.0 μg Noradrenalin i.a.

Der Vergleich der adrenolytischen Wirkung von DHE an Arterien und Venen zeigte, daß die Konstriktion nach der kleineren Dosis durch 20 μ g DHE / kg i.v. bereits vollständig gehemmt wurde, während sich an den Widerstandsgefäßen keine hemmende Wirkung derselben DHE-Dosis nachweisen ließ. Die Wirkung von 1.0 μ g Noradrenalin pro 100 g Gewebe wurde durch dieselbe DHE-Dosis um etwa 40% gehemmt, an den Widerstandsgefäßen zeigte sich dagegen ebenfalls kaum ein hemmender Einfluß von DHE. Auch unter den höheren DHE-Dosen erwies sich die adrenolytische Wirkung von DHE an den Venen stärker als an den Widerstandsgefäßen. Auch unter Berücksichtigung der angeführten Vorbehalte bei der Interpretation der gewonnenen Ergebnisse wird deutlich, daß DHE die Wirkung von Noradrenalin auf die Venen stärker zu hemmen vermag als die auf die Widerstandsgefäße. Diese stärkere Hemmung von DHE an den kapazitativen Gefäßen läuft parallel mit der relativ größeren intrinsic activity von DHE an den Venen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Der Einfluß von Dihydroergotamin auf Venen und Arterien wurde am Hinterlauf der Katze in Chloralosenarkose untersucht. Dazu wurde DHE lokal in den denervierten Hinterlauf infundiert. Die Tonusänderung der Venen wurde mit der Tonusänderung der Arterien verglichen.

Da DHE eine adrenolytische Wirkung besitzt, wurden weitere Untersuchungen am innervierten, am denervierten Hinterlauf und am Hinterlauf reserpinisierter Tiere durchgeführt, um so die Wirkung von DHE bei unterschiedlich starkem Einfluß des sympathischen Nervensystems zu erfassen.

Um die meist latente adrenolytische Wirkung von DHE sichtbar zu machen, wurde der Einfluß von DHE auf die Reaktionen von Noradrenalin und Adrenalin beobachtet.

Denervierte Extremität: Intraarterielle Infusionen ($4 \mu\text{g} / \text{min} \times 100 \text{ g Gewebe}$) führten zu einer mittleren Venentonisierung von 15%. Dies entsprach etwa einem Drittel der Venenkonstriktion durch Noradrenalin. Mit der Venenkonstriktion zeigte sich in diesen Versuchen auch eine Konstriktion der Widerstandsgefäße. Bei gleicher Tonisierung der Venen wie durch Noradrenalin betrug die Konstriktion durch DHE an den Arterien etwa 30% der Konstriktion durch Noradrenalin. DHE vermochte die Venen relativ stärker zu tonisieren als die Widerstandsgefäße, verglichen mit Noradrenalin.

Nach intravenösen Infusionen ($20, 70$ und $170 \mu\text{g} / \text{kg}$) nahm das Venenvolumen um 7 bis 14 % ab. Der Anstieg des Perfusionsdrucks war nach diesen Infusionen etwa ebenso groß wie unter den intraarteriellen Infusionen.

Der postkapilläre Widerstand hatte sich weder unter den intraarteriellen noch unter den intravenösen Infusionen meßbar verändert. Dies war an der innervierten Extremität ebenso zu beobachten.

Den Tonus der präkapillären Sphinkteren beeinflusste DHE ebenfalls nicht.

Innervierte Extremität: An der innervierten Extremität wurden nach aufeinanderfolgenden Infusionen (10, 30 und 130 μg / kg i.v.) sowohl schwache Konstriktionen wie Dilatationen der Arterien und Venen gemessen.

Denervierte und innervierte Extremität desselben Tieres: Während der Perfusionsdruck der denervierten Extremität anstieg, dilatierte DHE die Arterien der innervierten Extremität bei einem Versuch (0.5 mg / kg i.v.) und ließ den Tonus der Arterien im anderen Versuch unverändert (40 μg / kg i.v.). Die Venen verhielten sich in einem Versuch wie die Widerstandsgefäße.

Mit Reserpin vobehandelte Tiere: Nach der Entspeicherung der Katecholamine führten aufeinanderfolgende Infusionen von DHE (20, 70 und 170 μg / kg i.v.) zu einer Venenkonstriktion von 9 - 24 %. Auch der Anstieg des Perfusionsdrucks war bei diesen Tieren wesentlich ausgeprägter als bei den Tieren, die nicht vorbehandelt waren.

Zur Erklärung der Unterschiede der Wirkung von DHE in den genannten Tiergruppen wurden der Einfluß von DHE auf das ZNS, seine peripheren adrenolytischen Wirkungen und der unterschiedliche Tonus der Gefäße diskutiert.

Blutdruck und Pulsfrequenz: Ein ausgeprägter Anstieg des Blutdrucks wurde bei den reserpinisierten Tieren beobachtet. Bei den nicht vorbehandelten Tieren änderte sich der Blutdruck unter den kleineren DHE-Infusionen nicht. Unter den größeren DHE-Infusionen waren Zu- und Abnahme des Blutdrucks zu beobachten.

Die Pulsfrequenz blieb von den kleineren DHE-Infusionen unbeeinflusst, größere Dosen führten dagegen eine Verlangsamung der Pulsfrequenz herbei.

Adrenolytische Wirkung von DHE: Nach intraarteriellen DHE-Infusionen (0.2 - 0.4 mg) ließ sich die Wirkung von Noradrenalin an den Widerstandsgefäßen vollständig hemmen. Nach intravenösen Infusionen von DHE (20 - 170 μg / kg) nahm die Hemmung der Wirkung von Noradrenalin mit steigenden Dosen zu.

LITERATUR

Aellig, W.H.

Periphere Kreislaufwirkungen von Ergotamin, Dihydro-
ergotamin und 1-Methyl-Ergotamin an der innervierten,
perfundierten Hinterextremität des Hundes
Helv.Physiol.Acta 25, 374-396 (1967)

Aellig, W.H., B.Berde

Studies of the effect of natural and synthetic polypeptide
type ergot compounds on peripheral vascular bed
Br.J.Pharmac. 36, 561-570 (1969)

Abdel-Sayed, W.A., M.F.Abboud, M.G.Calvelo

Effect of local cooling on responsiveness
of muscular and cutaneous arteries and veins
Am.J.Physiol. 219, 1772-1778 (1970)

Arturson, G., S.Mellander

Acute changes in capillary filtration and diffusion
in experimental burn injury
Acta physiol.scand. 62, 457-463 (1964)

Bluntschli, H.J., R.H.Goetz

The effect of ergot derivates on the circulation in man
with special reference to two new hydrogenated compounds
(dihydroergotamine and dihydroergocornine)
Amer.Heart J. 35, 873-894 (1948)

Brown, R.V., J.G.Hilton

The effectiveness of the baroreceptor reflexes
under different anesthetics
J.Pharmacol.Exptl.Therap. 118, 198 (1956)

Bass, B.G., N.M.Buckley

Chloralose anesthesia in the dog;
a study of drug actions and analytical methodology
Am.J.Physiol. 210, 854 (1966)

- de Bonnevaux, C., C.Galeano, R. Eschrich de Martinez
Prüfung der Blutdruck- und adrenolytischen Wirkung
von Dihydroergotaminmethansulfonat (DHE)
beim Hunde in Chloralosenarkose
XXI International Congress of Physiol.Sciences
Abstracts of communications, 56 - 57 (1959)
- de Bonnevaux, C., L.Carrillo, M.A. Patetta Queirolo
Adrenergischer Block durch Dihydroergotamin-methan-sulfonat
(DHE) bei mit Chloralose behandelten Hunden
Acta scient.venez. 17, 6 - 8 (1966)
- Carrier jr., O., H.A.Jurevics
The role of calcium in "nonspecific" supersensitivity
of vascular muscle
J.Pharmacol.Exp.Ther. 184, 81-94 (1973)
- Celander, O.
The range of control exercised by the "sympatho-adrenal system"
Acta Physiol.Scand. 32, 1-132 (1954)
- Charney, A.N., B.G.Bass, N.M.Buckley
Cardiovascular effects of Chloralose
in catecholamine-depleted or receptor-blocked dogs
Arch.int.Pharmacodyn. 185, 397 (1970)
- Cobbold, A., B.Folkow, J.Kjellmer, S.Mellander
Nervous and local chemical control of precapillary sphincters
in skeletal muscle as measured by changes in filtration
coefficient
Acta Physiol.Scand. 57, 180-192 (1963)
- Dale, H.H.: Zit. nach Guggisberg, H.
- Dacry, H. : Zit. nach Pappenheimer (1951)
- Diana, J.N.
Capillary pressure and filtration coefficient
during isoproterenol infusion
Am.J.Physiol. 219, 1574-1584 (1970)

Driessche, van den, J., P.Allain, E.Eben-Moussi
Experimentelle Studie über die Wirkung der hydrierten
Mutterkornalkaloide bei Blutdrucksenkung nach Neuroleptica
Thérapie 20, 655-668 (1965)

Driessche, van den, J., P.Allain, E.Eben-Moussi
Wirkung der hydrierten Mutterkornalkaloide auf die
durch Neuroleptica und MAO-Hemmer bedingte Hypotonie
Excerpta Medica 117, 420-421 (1966)

Eriksson, E., B.Lisander
Low flow states in the microvessels of skeletal muscle
in cat
Acta Physiol.Scand. 86, 203-210 (1972)

Felix, W.
Frequenzmessung mit Thermistoren
Arch.Exp.Path.Pharm. 246, 484-485 (1964)

Felix, W.
Wirkungsmechanismus der internen Therapie mit Venopharmaka
Deut.med.J. 21, 456-466 (1970)

Felix, W., J.Remien, K.Hällfritzsch
Zur Messung von Venenreaktionen im Tierversuch
Pflügers Arch. 329, 352-359 (1971)

Fiegel, G., R.Bargheer, D.Kukwa
Regulative Eigenschaften des Dihydroergotamins
auf den hypotonen Formenkreis
Ärztl.Praxis 20, 934 (1964)

Girling, F.
Critical closing pressure and venous pressure
Am.J.Physiol. 171, 204-207 (1952)

Green, H.H.
Zit. nach Hamilton, F., and P.H.Dow,
Handbook of Physiology, Circulation, Sec.2, Vol.II
Amer.Physiol.Soc., Washington D.C., 935-960 (1963)

Gross, F., E.Stricker

Die Beeinflussung der Blutdruckwirkung von Adrenalin und Noradrenalin durch verschiedene Sympatholytika an der Ratte
Helv.Physiol.Acta 8, 358-366 (1950)

Guggisberg, H.

Mutterkorn

Verlag S.Karger AG, Basel 1954

Haddy, F.J., R.P.Gilbert

The relation of the venous-arteriolar reflex
to transmural pressure and resistance
in small and large systemic vessels
Circulation Res. 4, 25-32 (1956)

Heck, J.

Dihydroergotamin bei der orthostatischen Dysregulation
Wschr.f.Klinik u.Praxis 66, 601-604 (1971)

Husmann, F.

Neue Gesichtspunkte zur Behandlung
der Hypotonie und orthostatischer Störungen
Ärztl.Praxis 79, 2645-2649 (1966)

Johnson, P.C.

Vascular resistance with venous pressure elevation
Circulation Res. 7, 992-999 (1959)

Johnson, P.C.

Effect of venous pressure on mean capillary pressure
and vascular resistance in the intestine
Circulation Res. 16, 294-300 (1965)

Johnson, P.C., H.Wayland

Regulation of blood flow in single capillaries
Am.J.Physiol. 212, 1405-1415 (1967)

Kaul, C.L., R.S.Grewal

Is epinephrine reversal a phenomenon purely of
alpha-adrenergic block?
Arch.int.Pharmacodyn. 186, 363-378 (1970)

Kjellmer, I.

The effect of exercise on the vascular bed
of the skeletal muscle

Acta Physiol.Scand. 62, 18-30 (1964)

Konzett, H., E.Rothlin

Investigations on the hypotensive effect
of the hydrogenated ergot alkaloids

Brit.J.Pharmacol. 8, 201 (1953)

Krause, D., D.Schmidtke-Ruhnau, H.Moursi Ali

Zentrale Sympathicusdämpfung und adrenolytische Wirkung
genuiner und hydrierter Mutterkornalkaloide

Dtsch.tierärztl.Wschr. 78, 292-294 (1971)

Lüthy, E.

Die orthostatischen Kreislaufstörungen

Schweiz.Med.Wschr. 97, 434-438 (1967)

Lutz, J.

Über veno-vasomotorische Gefäßreaktionen
im Mesenterialkreislauf der Katze

Pflügers Arch. 287, 330-344 (1966)

Mellander, S.

Comparative studies on the adrenergic neuro-humeral control of resistance and capacitance blood vessels in cat

Acta Physiol.Scand. 50, suppl.176, 1- 86 (1960)

Mellander, S., B.Öberg, H.Odelram

Vascular adjustment to increased transmural pressure
in cat and man with special reference to shifts
in capillary fluid transfer

Acta Physiol.Scand. 61, 34-48 (1964)

Mellander, S., I.Nordenfelt

Comparative effects of Dihydroergotamine and Noradrenaline
on resistance, exchange and capacitance functions
in the peripheral circulation

Clinical Science 39, 183-201 (1970)

Müller-Schweinitzer, F.

Investigations on the mode of action of Dihydroergotamine
in the human saphenous and dog saphenous and femoral veins
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 279, 71 (1973)

Öberg, B.

Effects of cardiovascular reflexes
on net capillary fluid transfer
Acta Physiol.Scand. 62, 229 (1964)

Owen, D.A.A., E.Stürmer

Effect of dihydroergotamine (DHE) on the capacitance,
resistance and precapillary sphincter vessels
of denervated cat skeletal muscle
Brit.J.Pharmacol. 42, 655-656 (1971)

Pappenheimer, J.R., A.Soto-Rivera

Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other
quantities associated with the capillary circulation
in the hindlimbs of cats and dogs
Am.J.Physiol. 152, 471-491 (1948)

Pappenheimer, J.R., E.M.Renkin, L.M.Borrero

Filtration, diffusion and molecular sieving
through peripheral capillary membranes.
A contribution to the pore theory
of the capillary permeability
Am.J.Physiol. 167, 13-46 (1951)

Peiper, U., E.Ohnhaus

Das Mechanogramm der Gefäßmuskulatur in situ
bei indirekter elektrischer Reizung
Z.KreisfForsch. 54, 760 (1965)

Reckel, K.

Zur Behandlung pharmakogen bedingter
orthostatischer Kreislaufdysregulationen
Therapie der Gegenwart 109, 694-704 (1970)

Remien, J.

Aktive und passive Einflüsse vasoaktiver Pharmaka
auf Venen und den transkapillären Flüssigkeitsaustausch
Habilitationsschrift München 1974

Rieckert, H.

Primäre Therapieziele bei der hypotonen Fehlregulation
Fortschritte d. Medizin 89, 173-176 (1971)

Rieckert, H., P. Pauschinger

Die Beeinflussung des peripheren Venentonus durch DHE
Ärztl. Forsch. 21, 99 (1967)

Rothlin, E.

Zur Pharmakologie der hydrierten natürlichen
Mutterkornalkaloide
Helv. Physiol. Acta 2, 48-49 (1944)

Rothlin, E.

Über die adrenergische Funktion am Herz und an Gefäßen
Bull. Schweiz. Akad. med. Wissensch. 1, 194-206 (1945)

Rothlin, E.

Zur Pharmakologie des Sympatholyticums Dihydroergotamin
DHE 45
Schweiz. Med. Wschr. 76, 1254-1259 (1946)

Rothlin, E.

Über das Schicksal der natürlichen und dihydrierten
Mutterkornalkaloide im Organismus
Schweiz. Med. Wschr. 77, 1161-1163 (1947)

Rosmanitz, I. J., H. Brehm

Klinisch-experimentelle Studie zur
Kreislaufwirkung des Dihydroergot beim Orthostasesyndrom
Med. Welt 49, 2618-2625 (1964)

Sachs, L.

Statistische Auswertungsmethoden
Springer Verlag, Berlin, 1971

Salzmann, R., W.Pacha

Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung
adrenerger Reaktionen durch Ergotamin und Dihydroergotamin
an verschiedenen Versuchsmodellen

Helv.Physiol.Acta 26, 246-248 (1968)

Schmitt, H., H.Schmitt

Über den Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung
des Dihydroergotamin

J.Physiol. (Paris) 52, 517-523 (1960)

Schmitt, H., M.Laubie, S.Fenard

Hämodynamic effects of ergot alkaloids

J.Pharmacol. (Paris) 2, 131-140 (1971)

Scott, J.B., R.M.Daugerty jr., F.S.Haddy

Effects of severe local hypoxemia
on transcapillary water movements in dog forelimb

Am.J.Physiol. 212, 847-851 (1967)

Spühler, O.

Dihydroergotamin (DHE45) als Sympathicolyticum
in der inneren Medizin

Schweiz.Méd.Wschr. 76, 1259 (1946)

Starling, E.H.

On the absorption of fluids from the connective tissue spaces

J.Physiol. (London) 19, 312-326 (1896)

Stoll, A. (1918)

Zit. nach H.Guggisberg

Stoll, A., A.Hoffmann (1943)

Zit. nach Rothlin, E. (1946)

Stürmer, E.

Das pharmakologische Profil von Dihydroergotamin.

Internationales Symposium über Kreislaufregulationsstörungen
und ihre Bedeutung in der Psychiatrie

Monte Carlo (1972)

Trendelenburg, Ullrich

Supersensitivity and subsensitivity
to sympathomimetic amines

Pharmacol.Rev. 15, 225-276 (1963)

Vincent, S., J.H.Thompson

The pharmacodynamical action of chloralose

J.Physiol. (London) 65, 449 (1928)

Wallentin, I.

Studies on intestinal circulation

Acta Physiol.Scand. 69, 1-38 (1966)

Wiedemann, W.P.

Dimensions of blood vessels

from distributing artery to collecting vein

Circulation Res. 12, 375 (1963)

L E B E N S L A U F

Am 19. August 1948 wurde ich, Matthias Manz, als Sohn des Kaufmanns Martin Manz und seiner Ehefrau Eva, geb. Butter, in Mellinghausen, Kreis Diepholz, geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Bad Mingolsheim und anschließend das humanistische Gymnasium in Karlsruhe bis zum Abitur im Sommer 1968.

Das Schuljahr 1966/67 verbrachte ich dank einem Stipendium des "American Field Service" an einer High School in den USA.

Im Wintersemester 1968/69 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Universität München zum Studium zugelassen. Das Physikum bestand ich im Frühjahr 1971 und das medizinische Staatsexamen im Februar 1975. In der Zeit vom März 1972 bis zum Januar 1974 führte ich die Versuche für die Dissertationsarbeit am Pharmakologischen Institut der Universität München durch. Auszugsweise durfte ich die Ergebnisse auf der Frühjahrstagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft (März 1974) vortragen.

